

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Prosektor: Professor Dr. Friedrich Stein

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM
DER "SENILEN PLAQUES" UND DER
ALZHEIMER'SCHEN FI-BRILLENVERÄNDERUNGEN
IM GEHIRN

(Unter besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens
im Praesenium bei Allgemeinerkrankungen)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Herbert Wegener

aus Huehuetenango (Guatemala)

1968

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Rudolf - Virchow - Krankenhauses

Berlin

Prosektor: Prof. Dr. Friedrich Stein

HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DER
"SENILEN PLAQUES" UND DER ALZHEIMER'SCHEN FI-
BRILLENVERÄNDERUNGEN IM GEHIRN (UNTER BESON-
DERER BERÜCKSICHTIGUNG IHRES AUFTRETENS IM
PRAESENIIUM BEI ALLGEMEINERKRANKUNGEN)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität

Berlin

vorgelegt von

Hans - Herbert Wegener

aus Huehuetenango (Guatemala)

Dekan : Professor Dr. med. Hans-Wolfgang Spier
Referent : Professor Dr. med. Friedrich Stein
Korreferent : Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.6.68

Inhaltsangabe

	Seite
A) Allgemeines zum Problem der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen	3
1. Über ihr Auftreten im Alter und bei praesenilen Erkrankungen des Zentralnervensystems	3
2. Histomorphologie	5
3. Wichtige Hypothesen zur Morphogenese	5
4. Fermenthistochemische und elektronenoptische Befunde	9
B) Senile Plaques und Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen im Praesenium bei Allgemeinerkrankungen	12
1. Über systematische Untersuchungen anderer Autoren bei nicht primär neurologischen Erkrankungen	14
2. Eigene Untersuchungen	15
a) Material und Methode	15
b) Ergebnisse	17
Zusammenfassung der Ergebnisse	32
C) Diskussion	36
D) Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	44

A) Allgemeines zum Problem der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen

1. Über ihr Auftreten im Alter und bei praesenilen Erkrankungen des Zentralnervensystems

Senile Plaques und Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen sind nach den Untersuchungen von GELLERSTEDT (1933) häufige histomorphologische Begleiterscheinungen der altersinvolutiven Hirnatrophie und jenseits des 65. Lebensjahres in ca. 80 % der Fälle anzutreffen, ohne daß klinisch eine senile Demenz vorgelegen haben muß. Sie werden nach v. BRAUNMÜHL als sekundär-involutive Veränderungen aufgefaßt, weil für ihre Entstehung offenbar ein primäres Geschehen im Gehirn Voraussetzung ist.

Im Praesentium können senile Plaques und Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen getrennt oder beide gemeinsam bei einer Reihe von klinisch definierten Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommen: ALZHEIMER beschrieb im Jahre 1907 das nach ihm benannte Krankheitsbild einer praesenilen Demenz bei einer 51-jährigen Frau, deren Gehirn an vielen Ganglienzellen eigentümlich verdickte und "zu mannigfaltigen, korb- und schlingenartigen Gebilden" verflochtene Fibrillen sowie zahlreiche senile Plaques aufwies. Die Plaques oder Drusen waren von BLOCQ und MARINESCO (1892) sowie von REDLICH (1898) zuerst an Altersgehirnen beobachtet worden. Seither wurden die genannten Veränderungen auch bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems gefunden, die SPATZ unter dem Begriff der "systematischen Atrophien" zusammengefaßt hat, so z.B. bei der spastischen Spinalparalyse (SCHAFER), bei der amyotrophischen Lateralsklerose (VAN BOGAERT/BERTRAND, HIRANO/ZIMMERMANN) und bei der Pick'schen Atrophie (HALLERVORDEN, Hermann JACOB u.a.). Außerdem konnten

FENYES und vor allem HALLERVORDEN Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen beim postencephalitischen Parkinsonismus schon bei jungen Menschen nachweisen, v.BRAUNMÜHL fand senile Plaques bei der Lissauer'schen Paralyse und bei der spinocerebellaren Ataxie. Posttraumatische Encephalopathien, oft erst viele Jahre nach dem Hirntrauma zum Ausbruch kommend, können die gleichen Veränderungen zeigen (HALLERVORDEN, v.BRAUNMÜHL, GROSCH), wobei eine früher durchgemachte Hungerdystrophie begünstigender Faktor sein soll (GROSCH, SCHULTE). HALLERVORDEN spricht vom "erworbenen Alzheimer'schen Syndrom", welches auch bei der Dementia pugilistica, der sogenannten Boxerdemenz, vorliegt (BRANDENBURG/HALLERVORDEN; GRAHMANN/ULE u.a.).

Aus dieser Aufzählung wird deutlich, daß offenbar die verschiedensten Schädigungen, die das Zentralnervensystem treffen, den "physiologischen" Alterungsprozeß des Gehirns auslösen, beschleunigen und zum klinisch in Erscheinung tretenden Krankheitsbild steigern können. Hereditäre Momente, eine frühere Encephalitis, wiederholte Mikro- und größere Hirntraumen erscheinen als dabei wirksame Faktoren am gesichertsten. Gerade die erbliche Disposition wird durch zahlreiche Berichte über familiäres Auftreten Alzheimer'scher Krankheit erhellt (GRÜNTAL/WENGER, LÖWENBERG/WAGGONER, Mc NEMEY et al., TH.LÜERS, ZAWUSKI, LAUTER u.a.).

Senile Drusen und Fibrillenveränderungen sind bei den genannten Erkrankungen wie auch im Senium und bei der senilen Demenz fakultative Begleiterscheinungen des atrophisierenden Prozesses, der das Gehirn als Ganzes oder in einzelnen Abschnitten erfassen kann und durch den erst die Bedingungen entstehen, die zur Drusenbildung und zu Fibrillenveränderungen führen können (v.BRAUNMÜHL). Darauf wird noch weiter unten einzugehen sein.

2. Histomorphologie

Histologisch lassen sich nach v.BRAUNMÜHL im wesentlichen drei Plaquetypen unterscheiden: Kernplaques oder Drusen im engeren Sinne mit einer charakteristischen Gliederung in Kern, Hof und Kranz, ferner "Filzwerke" ohne besondere zentrale Verdichtung, bestehend aus "lockeren oder dichteren Geflechten von feinen dunkel imprägnierten Fäserchen" sowie Primitivplaques mit häufig im Randgebiet betonter Argento-philie oder als zarte Grundgewebsverdichtungen erscheinend, denen Flächenherde mit "geschlossenem Grundgewebe" zuzuordnen sind. Namentlich im Randgebiet der Plaques, insbesondere der Kernplaques, treten oft mikroglöse Zellelemente, seltener auch Astrozyten auf.

Die Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen imponieren bald als korkenzieherartige Gebilde innerhalb der Ganglienzelle und ihrer Neuriten, bald als "Fackel"-, Knäuel- oder als "trianguläre" Formen. Meist als verschiedene Grade der Zellveränderung angesehen, beziehen z.B. GRÜNTAL, HIRANO und ZIMMERMANN die unterschiedlichen Bilder auf bestimmte Ganglienzelltypen. So sollen im Cortex trianguläre, im Sommer'schen Sektor des Ammonshorns Fackelformen überwiegen (HIRANO/ZIMMERMANN).

3. Wichtige Hypothesen zur Morphogenese

Dem klar erfaßbaren histologischen Bild: senile Plaque und Fibrillenveränderung stehen vielfältige Bemühungen gegenüber, die Morphogenese der so charakteristischen Hirnveränderungen, ihre chemische Zusammensetzung und den pathophysiologischen Prozeß, der sie hervorruft, zu erkennen. Hier seien nur die am wichtigsten erscheinenden Erklärungsversuche und Befunde dargestellt, um die Problematik deutlich werden zu

lassen. Keine der geltenden Hypothesen kann alle Phänomene erklären und daher befriedigen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Wesen des Alterungsprozesses noch weitgehend im Dunkeln liegt, andererseits aber offenbar enge Beziehungen zwischen diesem Prozeß und den genannten Veränderungen bestehen.

DIVRY sah sowohl in den Plaques wie in den Fibrillenveränderungen Amyloidablagerungen im Gehirn, die einmal in die Grundsubstanz, zum anderen auf und - durch "Amyloidinfiltration" auch in die Ganglienzellen erfolgen sollen. DIVRY kam zu diesem Schluß wegen des färberischen Verhaltens der in Rede stehenden Veränderungen: positive Kongorot- und Methylviolettreaktion, positive Jod - Schwefel - Reaktion, Anfärbung mit Lugol'scher Lösung und Doppelbrechung. HECHST (1929) hatte für die senilen Plaques die gleiche Ansicht vertreten. KRÜCKE, der diese Hypothese ebenso wie MISSMAHL und HARTWIG unterstützt, konnte in einigen Fällen von allgemeiner Paramyloidose senile Plaques mit gleichartigem Verhalten wie Amyloid nachweisen und faßt die Alzheimer'sche Krankheit als Paramyloidose des Gehirns auf.

Gegen diese Deutung hat namentlich v.BRAUNMÜHL Einwände erhoben, erklärt sie doch nicht das hereditäre Auftreten von Alzheimer'scher Krankheit, das häufige amyloidnegative Verhalten von Plaques, insbesondere der Primitivplaques sowie das gelegentliche Fehlen von Plaques überhaupt bei klinisch sicheren Fällen seniler oder praeseniler Demenz. Auch ist das Gehirn selbst bei schweren Fällen allgemeiner Amyloidose in der Regel frei von Amyloidablagerungen.

DIEZEL und VOGEL (1965) verglichen die histochemischen Reaktionen der amyloidähnlichen Strukturen im Gehirn mit denen bei allgemeiner Amyloidose und kamen zu dem Schluß, daß jene gegenüber dem allgemeinen Amyloid vermehrt saure Mucopolysaccharide und

Mucoproteide enthalten. Deshalb und wegen der Besonderheiten der (auch intrazellulären) Ablagerung lehnen sie die Identifizierung derselben mit den Amyloidabscheidungen bei allgemeiner Amyloidose ab. Sie halten eine primäre Bildung im Gehirn unabhängig von einer Störung der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper für wahrscheinlich. Auch BÜLOW und SCHIFFER, MARIN et al., ISCHII und MARGOLIS heben die starke PAS-positive Reaktion der senilen Plaques hervor, die auf Ablagerung von sauren Mucopolysacchariden schließen läßt.

v. BRAUNMÜHL hat in zahlreichen Arbeiten Vorstellungen über die Entstehung der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen entwickelt, die die Morphogenese und das Wesen des zugrunde liegenden Prozesses gleichermaßen zu erfassen versuchen. Durch ihn wurden Arbeitsergebnisse RUZICKAS über das Wesen der Zellerterung als Protoplasmahysterese auf die physiologischen und pathologisch gesteigerten Alterungsprozesse des Gehirns übertragen, also eine kolloidchemische Betrachtungsweise in die Neuropathologie eingeführt:

Kolloide haben die Tendenz, sich in Abhängigkeit von der Zeit und anderen Faktoren (wie Temperatur) unter Abgabe von Lösungsmittel zu grobdispersen Teilchen zusammenzulagern, woraus eine Aufteilung des Dispersionsmittels in zwei disperse Anteile von verschiedenem Kolloidgehalt resultiert. Dieser zunächst reversible Vorgang wird als *Synärese* bezeichnet; mit dem Fortschreiten der Kolloidalterung wird er zunehmend irreversibel und geht damit in *Hysterese* über. Damit verbunden ist eine Veränderung bestimmter Eigenschaften des kolloidalen Systems, z.B. des Adsorptionsvermögens und der Fähigkeit, andere Kolloide in Lösung zu halten. Bezogen auf das Gehirn als

kolloidales System ist die Bildung der Drusen nach v.BRAUNMÜHL Endstadium synäretischer Abläufe, die zur Fällung kolloidal gelöster Stoffe führen. In einem Modellversuch, bei dem gealterte Blutlaugensalzlösung in Kupfersulfatlösung eingetropft wurde, konnte v.BRAUNMÜHL Fällungsfiguren erzeugen, die den verschiedenen Plaquesformen sehr ähnelten. Er schloß daraus auf gleichartige Vorgänge im alternden Gehirn. Synäretische Mechanismen können nach v.BRAUNMÜHL und HALLERVORDEN auch durch vorangegangene Entzündungen und mechanische Momente wie wiederholte Hirntraumen ausgelöst werden und laufen dann eigengesetzlich weiter mit dem Ergebnis einer vorzeitigen Atrophie und Kolloidfällung. Auch der Fibrillenveränderung sollen synäretische Abläufe zugrunde liegen, die mit Quellung und Entquellung der Neurofibrillen beziehungsweise der sie aufbauenden Kolloide einhergehen. "Die Fibrillenveränderungen zeigen an, daß atrophisierende Prozesse im Gewebe vor sich gehen" (HALLERVORDEN).

Eine weitere, im Schrifttum kaum berücksichtigte Hypothese zur Pathophysiologie der Alzheimer'schen Krankheit stammt von GOODMAN (1953), der in Plaquebildung und Fibrillenveränderung eine primäre oder sekundäre Stoffwechselstörung der Mikroglia sah. Deren Insuffizienz habe zur Folge, daß sie Schlackenstoffe der Ganglienzelle nicht mehr übernehmen könne und sich daher Stoffwechselprodukte in den Ganglienzellen anreicherten, woraus die Fibrillenveränderung resultiere. Bei weniger stark fortgeschrittener "Devitalisation" der Mikrogliazellen können diese nach GOODMAN Stoffwechselschlacken zwar noch aufnehmen, sie aber nicht mehr den Blutgefäßen zuführen, weshalb sie auf dem Wege dorthin in die Grundsubstanz abgegeben würden und so die senilen Plaques

entstünden.

Andere Autoren wie GELLERSTEDT, W.SCHOLZ und BÜLOW sehen in einer primären, altersbedingten Gefäßwandschädigung wie der drusigen Gefäßwandentartung (W.SCHOLZ) die Ursache für den Austritt von Substanzen aus dem Blut, deren Praecipitation und Ap-
position an lokale Strukturen die Drusenbildung zur Folge habe (BÜLOW) und verweisen auf die gelegentliche perivaskuläre Anordnung der Drusen und drusenähnlicher Ausfällungen sowie auf bandförmige "Niederschlagswellen" zahlreicher Drusen (GELLERSTEDT), ein Bild, das möglicherweise durch die Angioarchitektonik größerer Rindengebiete erklärbar ist.

E.ALBERT vermutet ein primäres Absinken der Stoffwechselaktivität der Ganglienzellen mit der Folge, daß die Zellkolloide nicht mehr neu synthetisiert werden können oder daß die zur Erhaltung ihres Solzustandes notwendige Energie nicht mehr freigesetzt werden kann. Nach MARINESCO dürften dabei der im Alter deutlich werdende Verlust des Zellkernes an Nucleinsäuren und ein daraus resultierender Fermentmangel sowie Elektrolytverschiebungen und Änderungen der Membranpotentiale wichtigste Faktoren sein.

4. Fermenthistochemische und elektronenoptische Befunde

JOSEPHY (1949), MOREL/WILDI (1955), AGOSTINI (1958) und FRIEDE/MAGEE (1962) fanden bei fermenthistochemischen Untersuchungen übereinstimmend eine Steigerung der Aktivität der sauren Phosphatase, die besonders im Plaquekern ausgeprägt war, während nach den Befunden von FRIEDE (1965) und KRIGMAN et al. (1965) gleichzeitig eine Steigerung der Aktivitäten oxydativer Fermente nur im Randgebiet der Kernplaques oder flächen-

haft ohne bestimmte Schwerpunktbildung nachzuweisen war. Für die Alzheimer'sche Fibrillenveränderung konnten ähnliche Befunde nicht erhoben werden.

Neue Erkenntnisse über die Feinstruktur der senilen Plaques bei der Alzheimer'schen Krankheit haben elektronenoptische Untersuchungen von KIDD (1963 u. 1964), TERRY (1963), TERRY, GONATAS et al. (1964), KRIGMAN et al. (1965) und GONATAS (1967) gebracht.

Demnach sind an der Struktur der senilen Plaques sowohl extrazelluläre Ablagerungen wie auch intrazelluläre Veränderungen in den angrenzenden oder in der Plaque enthaltenen neuronalen Fortsätzen beteiligt, die teils in den Perikarya, teils in den Neuriten und Dendriten zur Darstellung kommen. Die extrazellulären Veränderungen bilden überwiegend den Plaquekern und bestehen aus ungeordneten Ablagerungen tubulärer Filamente von 70-90 Å Durchmesser, die lose zu Bündeln zusammengefaßt sein können. Sie sollen den Amyloidablagerungen in anderen Organen entsprechen. Bei den intrazellulären Veränderungen namentlich in den Neuriten und Dendriten, die um die Plaquekerne gelagert sind und die damit dem "Kranz" der Kernplaques entsprechen dürften, handelt es sich um eine abnorme Vermehrung von Neurofilamenten meist größeren Durchmessers (100-150 Å), die gleichfalls tubulären Aufbau und eine Zusammenfassung in Bündeln zeigen. Sie unterscheiden sich aber außer in der Größe auch in der parallelen Anordnung der Filamente von den extrazellulären Ablagerungen. Vereinzelt sollen derartige Filamente auch in "gesunden" Nervenzellen enthalten sein, so daß für die Alzheimer'sche Krankheit nicht so sehr qualitative wie vor allem quantitative Unterschiede durch die abnorme Vermehrung der Neurofilamente kennzeichnend wären. Nach KIDD stellen die Filamente Makromoleküle von helixartigem Aufbau dar. KRIGMAN et al. beziehen das ver-

schiedene färberische Verhalten der senilen Plaques auf Größen- und Lageunterschiede der Filamente. Außer den Neurofilamenten finden sich oft in großer Anzahl multilamellär aufgebaute elektronenstrahldichte Körperchen ("dense bodies") als wesentliche abnorme Strukturelemente, für die eine Herkunft aus umgewandelten, degenerierten Mitochondrien diskutiert wird (KIDD). Sie können allein oder zusammen mit den vermehrten Neurofilamenten neuronale Fortsätze ausfüllen, verdicken und andere Zellorganellen an die Zellmembran verdrängen.

Während v.BRAUNMÜHL die von FISCHER, BOUMAN und Hans JACOB geäußerte Vermutung, daß die einzelnen Plaqueformen ineinander übergehen können bzw. verschiedene "Stadien" eines Vorganges darstellen, ablehnt und meint, daß ihre Form durch die Fällung und deren Lokalisation von vornherein bestimmt wird, halten FRIEDE/MAGEE und KRIGMAN et al. auf Grund histochemischer und elektronenoptischer Befunde derartige Übergänge für möglich. Sie unterscheiden zwei Plaqueformen, von denen die eine sich durch einen uniformen Nachweis oxydativer Fermentaktivitäten im gesamten Plaque auszeichnet, die zweite ("degenerierte") sie aber im Zentrum vermissen läßt. Elektronenoptisch soll diesem Befund nach KRIGMAN et al. eine Vermehrung mitochondrialer Elemente in den neuronalen Anteilen im Plaquerandgebiet und deren Verminderung im Zentrum bei der zweiten Form entsprechen.

Insbesondere aus den elektronenoptischen Befunden wird ersichtlich, daß es sich bei den senilen Plaques nicht, wie v.BRAUNMÜHL annahm, um ein Fällungsprodukt im Sinne seines Modellversuches handeln kann, weil ein einfacher Fällungsvorgang nicht erklärt, daß verschiedene Strukturelemente die Plaques aufbauen und daß deren Unterschiede intra- und extra-

zellulär in strenger Trennung zur Darstellung kommen. Auch für die Entstehung der Neurofibrillenveränderung aus Quellung und Entquellung ergab sich kein Anhalt, fand sich doch lediglich eine abnorme Vermehrung, nicht aber eine Veränderung der Neurofilamente. Im Hinblick auf die durch die Isotopentechnik nachgewiesene ständige und schnelle Erneuerung zellulärer Strukturen hatte bereits W.SCHOLZ (1957) Zweifel an der Übertragung der im Modellversuch am statischen kolloidalen System gewonnenen Ergebnisse auf die Morphogenese der senilen Hirnveränderungen geäußert.

Aus dem in den vorangegangenen beiden Abschnitten Gesagten ergibt sich zusammenfassend, daß eine eindeutige Erklärung der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen auch heute noch nicht vorliegt, daß ihre Existenz aber in enger Beziehung zum normalen oder pathischen Altern des Nervengewebes, insbesondere der Nervenzelle, ihrem nachlassenden Stoffwechsel und wahrscheinlich auch der Veränderung ihrer biochemischen Zusammensetzung zu sehen ist.

B) Senile Plaques und Alzheimer'sche Fibrillenveränderung im Praesenium bei Allgemeinerkrankungen

Wenn einleitend dargestellt worden war, daß verschiedene Faktoren wie eine vorangegangene Encephalitis oder rezidierte Mikrohirntraumen den atrophisierenden Hirnprozeß auslösen oder beschleunigen können, so ist zu fragen, ob dieser auch durch primäre Erkrankungen anderer Organe oder durch sie bedingte Störungen des allgemeinen Stoffwechsels beeinflußt werden kann und ob infolgedessen senile Plaques und

Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen früher als bei der normalen Altersinvolution auftreten. Dabei ist insbesondere zu fragen, ob Paraproteinämien (Hyper- und Hypoproteinämie), Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blut beispielsweise bei chronischer respiratorischer oder diabetischer Acidose, bei chronischer Urämie, ob ferner Elektrolytverschiebungen, Vitaminmangel usw., die ja insgesamt von hohem Einfluß auf cerebrale Funktionen sein können, ob diese genannten Faktoren ein vorzeitiges Auftreten der senilen Hirnveränderungen begünstigen können.

Dementsprechende Vermutungen gehen aus zahlreichen Veröffentlichungen hervor. So nehmen z.B. SCHULTE, FAUST, PETERS und GROSCH enge Beziehungen zwischen einer vorzeitigen Hirnatrophie und einer vorangegangenen Hungerdystrophie an, und SCHULTE bringt diese Auffassung auf die kurze Formel: "Dystrophie bedingt Voralterung." Dabei soll ein dystrophiebedingtes Eiweißmangelödem wichtigster Faktor sein und den atrophisierenden Prozeß besonders dann beschleunigen können, wenn zusätzlich eine andere, für sich allein aber nicht zur Auslösung des Prozesses ausreichende cerebrale Schädigung wie eine Encephalitis oder ein Hirntrauma vorangegangen war oder auch nachfolgt. E.ALBERT schließt aus klinischen Beobachtungen von Fällen, bei denen nach einer Bronchopneumonie, nach einer Parotitis und nach Brechdurchfällen sowie nach vorübergehender Herzinsuffizienz eine Verschlechterung einer bereits bestehenden senilen Demenz eingetreten war, auf eine dadurch hervorgerufene Schädigung der Bluthirnschranke, die einen "frischen Plaquesschub" zur Folge habe. Schon SPIELMEYER hatte beobachtet, daß die senile Demenz "nicht selten im Anschluß an fieberhafte Erkrankungen oder andere körperliche Schädlichkeiten" beginnt.

1. Über systematische Untersuchungen anderer Autoren bei nicht primär neurologischen Erkrankungen.

Alle bisher genannten Arbeiten über das Auftreten seniler Plaques und Alzheimer'scher Fibrillenveränderungen im Praesentium beziehen sich auf ein neurologisch-psychiatrisches Krankengut, bei dem also der von den genannten Veränderungen begleitete zugrunde liegende atrophisierende Prozeß bereits klinische Symptome gezeigt hatte. Dementsprechend war häufig auch nicht zu objektivieren, daß einer Stoffwechselstörung wie bei einer Hungerdystrophie entscheidende Bedeutung für die vorzeitige Atrophie zukam. In den meisten Fällen erschien es nur wahrscheinlich, daß extracerebrale Faktoren eine Rolle spielten.

Untersuchungen bei Allgemeinerkrankungen ohne klinische cerebrale Beteiligung sind unseres Wissens bisher nur von NEUBUERGER/RÖSCH und W.MÜLLER vorgenommen worden. NEUBUERGER und RÖSCH (1935) fanden bei ihren Untersuchungen an Gehirnen von 120 Patienten, die vor dem 60. Lebensjahr verstarben und die klinisch keine neurologischen Krankheitssymptome geboten hatten, eine auffallende Häufung von senilen Plaques bei Krebskranken, nämlich in 19 von 60 Fällen, während die gleichgroße Gruppe von nicht an malignen Tumoren Erkrankten nur in vier Fällen senile Plaques erkennen ließ. Da bei den "drusenpositiven" Krebsfällen keineswegs immer eine Kachexie vorlag, sahen NEUBUERGER/RÖSCH darin nicht den wesentlichen, die Plaquesbildung begünstigenden Faktor. Sie kamen zu dem Schluß, daß eine primäre Stoffwechselstörung vorliegen müsse, "die einerseits die Krebsentstehung begünstigt, andererseits auch auf die Ausfällung der Drusen von Einfluß ist."

Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen fehlten in al-

len von ihnen untersuchten Gehirnen.

W.MÜLLER (1939) konnte indessen die NEUBUERGERSchen Befunde an 55 Gehirnen von Krebskranken nicht bestätigen. Dem wurde entgegengehalten, daß er zum Nachweis der Drusen die Bielschowsky-Methode anwandte, die die Plaques schlechter darstellt als die von NEUBUEGER/RÖSCH benutzte v.BRAUNMÜHL'sche Färbung.

2. Eigene Untersuchungen

Ausgangsvorstellung unserer Untersuchungen war ganz allgemein, daß Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen und senile Plaques um so früher auftreten müssen, je länger und stärker Bedingungen bestanden hatten, die ihre Bildung förderten. Es war daher zu untersuchen, ob sich unter Berücksichtigung anamnestischer, klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde bei Allgemeinerkrankungen Hinweise auf die Art dieser Bedingungen ergeben.

a) Material und Methode

Es wurden die Gehirne von 100 Patienten untersucht, die zwischen dem 29. und 62. Lebensjahr verstorben waren und bei denen nach Anamnese und klinischem Verlauf keine mit klinischen Symptomen einhergegangene primäre Erkrankung des Zentralnervensystems vorgelegen hatte, insbesondere also auch nicht eine der einleitend genannten Erkrankungen, bei denen ein Auftreten seniler Hirnveränderungen im Praesensium bereits bekannt ist.

84 Patienten verstarben zwischen dem 41. und 60. (davon 39 zwischen dem 55. und 60.), 13 vor dem 40. Lebensjahr, zwei waren 61, ein Patient war 62 Jahre alt geworden. Davon waren 43 Frauen und 57 Männer. 54 Patienten hatten an Malignomen einschließlich der Systemerkrankungen, 46 an anderen

Grundkrankheiten gelitten. Bei 79 Patienten hatten chronische, bei 21 akute Leiden (wie Bronchopneumonie, Herzinfarkt u.a.) vorgelegen.

Aus folgenden neun Hirngebieten wurden nach mindestens einwöchiger Fixierung der Gehirne in 10%iger Formalinlösung im Gefrierschnittverfahren jeweils vier 10-18 μ dicke Schnitte im Abstand von 20-40 μ entnommen und mittels der v.BRAUNMÜHL'schen Versilberungsmethode gefärbt: Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis superior, Gyrus prae- und postcentralis, Gyrus temporalis superior, Mandelkern, Ammons-horn nebst Gyrus hippocampi, Area striata und Kleinhirnhemisphäre.

Die dadurch gewonnenen 3600 histologischen Präparate wurden hinsichtlich des Auftretens seniler Plaques, Alzheimer'scher Fibrillenveränderungen und drusiger Gefäßwandentartung (SCHOLZ) mikroskopisch untersucht.

Zum Vergleich wurden die positiven Befunde bei einigen Altersgehirnen und bei einem 59 Jahre alt gewordenen Manne herangezogen, bei dem eine praesenile Demenz mit 6-jährigem Verlauf nach mehreren schweren Hirnkontusionen aufgetreten war und der außerdem in den beiden letzten Lebensjahren an einem Magencarcinom gelitten hatte.

In den Fällen, in denen Drusen nachgewiesen werden konnten, wurden außerdem die PAS-Reaktion durchgeführt, ferner zum Nachweis amyloider Substanzen die Kongorot- und Methylviolett-färbung angewandt.

Die jeweils vier Serienschnitte aus einem Hirngebiet wurden angefertigt, um eine Verwechslung zarter Primitivplaques (wie in Abb.1) mit Artefacten auszuschließen, was besonders dann wichtig erscheint, wenn die Plaques nur sehr vereinzelt in einer einzigen Hirnregion anzutreffen sind. Nur ein Nachweis der Plaques in mehreren dieser Schnitte an einander

entsprechenden Stellen wurde als positiv gewertet. Dazu kam unterstützend eine positive Reaktion mit einer der anderen angewandten Färbungen. (Von artifiziellen Silberniederschlägen lassen sich die Primativplaques auch durch die nicht feinkörnige, sondern an Faserstrukturen gebundene Anfärbung wie in Abb.4 unterscheiden; auch liegen Artefacte in einer anderen Ebene als das angefärbte Hirngewebe, was bes. bei stärkerer Vergrößerung deutlich wird.)

b) Ergebnisse

Insgesamt konnten in 11 der 100 Fälle, die vor dem 62. Lebensjahr verstorben waren, senile Plaques nachgewiesen werden, in drei Fällen außerdem auch Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen, in einem granulo-vacuoläre Degeneration (SIMCHOWITZ), während die drusige Gefäßwandentartung in keinem Falle gesehen wurde.

Die positiven histologischen Befunde seien im Folgenden zusammen mit Anamnese, klinischem Verlauf und ergänzenden pathologisch-anatomischen Ergebnissen dargestellt. Von den verfügbaren klinischen Laborwerten werden nur die pathologischen genannt.

Fall 1: S.-Nr. 594/65; S., Lucie, 49 Jahre

Größe: 155 cm; Gewicht 31 kg !

Anamnese: Als Kind Masern, Mittelohrentzündung und "Schatten" in der Lunge (deshalb in Lungenheilstätte gewesen); seit ca. 12 Jahren Belastungsdyspnoe; nach Angaben der Angehörigen seit mehreren Jahren Alkoholabusus. Anfang Juni 1965 stationäre Aufnahme wegen starken Gewichtsverlustes, Inappetenz und kardialer Insuffizienz; röntgenologisch: "exsudativ-cavernöse, z.T. käsig-pneumonische Lungentuberkulose in beiden Obergeschossen und im rechten Untergergeschoß". Im weiteren Verlauf anhaltendes Fieber um 38-39° C; ca. 14 Tage vor dem nach dreimonatiger vergeblicher tuberkulostatischer Behandlung eintretenden Tode beginnende zeitliche und örtliche Desorientiertheit, praefinal Somnolenz.

Laborbefunde: Serumeiweißelektrophorese: Alb.40,4 %, Glob.: alpha-1: 5,1 %; alpha-2: 14,9 %; beta: 14,9 %; gamma: 27,7 %; BSG nach WESTERGREEN 135/147; Hb 55 %; Ery.: 2,19 Mill/mm³; Coffeinprobetrunken: subacide Werte. Pathologisch-anatomische Befunde: stark fortgeschrittene, beide Oberlappen weitgehend zerstörende großcavernöse Lungentuberkulose, in den übrigen Lungenlappen käsige Herdpneumonien und akute Cavernenbildung sowie tuberkulöse Bronchitis; Steatosis hepatis mit beginnendem cirrhotischen Umbau; Todesursache: Marasmus, Herzversagen.

Makroskopisch unauffälliges Gehirn; Hirngewicht 1180 g; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: vereinzelte, weit auseinanderliegende zarte Primitivplaques (Abb.1) ohne erkennbare Häufung in bestimmten Rindenschichten oder Windungstälern im G.front.med. et sup. sowie im Mandelkern und Ammonshorn; keine Kernplaques; zarte PAS-positive Reaktion einzelner Plaques; keine Färbung mit Kongorot oder Methylviolett; keine mikrogliöse Reaktion um die Plaques; keine Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen; keine drusige Gefäßwandentartung.

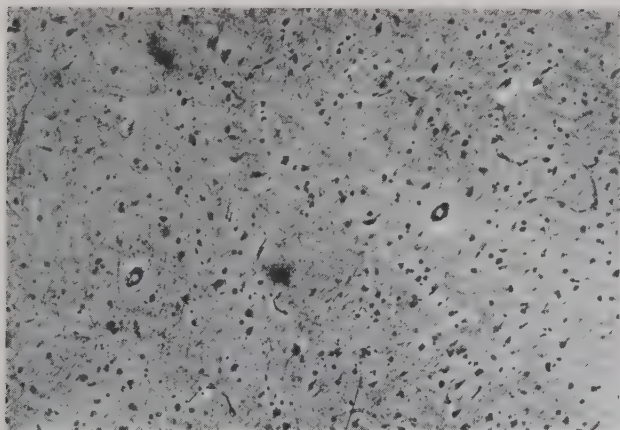


Abb.1) Primitivplaques in der Frontalhirnrinde einer 49-jährigen Frau (zu Fall 1); großcavernöse Lungentuberkulose; v.BRAUNMUHL-Methode.

Fall 2: S.Nr. 631/65; G., Margarete, 62 Jahre

Größe: 146 cm; Gewicht 45 kg

Anamnese: Als Kind Masern; 45-jährig rechtsseitige Unterschenkelfraktur, 48-jährig Wertheim'sche Radikaloperation wegen Corpuscarzinom; Röntgennachbestrahlung; im gleichen Jahre (1951) konservativ behandelter Ikterus (Hepatitis ?), danach bis Weihnachten 1964 Wohlbefinden, dann erste Symptome einer chronischen Pyelonephritis; im Februar 1965 stationäre Behandlung derselben wegen beginnender Urämie; "Stumme Niere" links; Hypertonus; sekundäre Anämie; absolute Arrhythmie des Herzens; Sept. 1965 erneute Klinikeinweisung: urämisch-toxisches Lungenödem, ein Tag später Herz- und Kreislaufversagen im Coma uraemicum.

Laborbefunde: Sept. 1965 (in Klammern Febr. 1965)
 Gesamteiweiß: 8,0 % (5,02 %); Elektrophorese: Alb.: 45 % (61 %); Glob.: alpha-1: 7 % (6%); alpha-2: 12 % (9%); beta: 15 % (9%); gamma: 21 % (15%); BSG 72/112 (26/54); Serumelektrolyte: Na 152, K 6,7, Cl 111 mval/l
 Harnstoff-N 181 mg %! (63 mg %); Kreatinin 11,8 mg % (6,8 mg %); Harnsäure 10,95 mg % (7,4 mg %);
 Hb 7,6 g %; Ery: 2,26 Mill./mm³; RR 220/100 (200/100).
 Pathologisch-anatomische Befunde: kein Carzinomrezidiv; hydronephrotische Sackniere links bei narbigem Verschluss des linken Ureters durch Fadenreste und chronische Ureteritis; pyelonephritische Schrumpfniere rechts.

Deutliche Rindenatrophie des gering oedematösen

1010 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: In allen untersuchten Gebieten überwogen Flächenherde außer in der Zentralregion (Abb.2), wo sich auch reichlich Kernplaques fanden. Betroffen waren meist alle Rindenschichten, die zweite und dritte bevorzugt. Im G.temp.sup. außerdem "trianguläre" Form der Fibrillenveränderungen (Abb.3), im Ammonshorn neben diesen auch granulo-vacuoläre Degeneration (Abb.4); sehr deutliche PAS-positive Reaktion, Amyloidfärbungen an allen Plaquetypen negativ; keine drusige Gefäßwandentartung. Mikrogliöse Reaktion bes. an Kernplaques deutlich; gelegentlich auch Astrozytenwucherung.

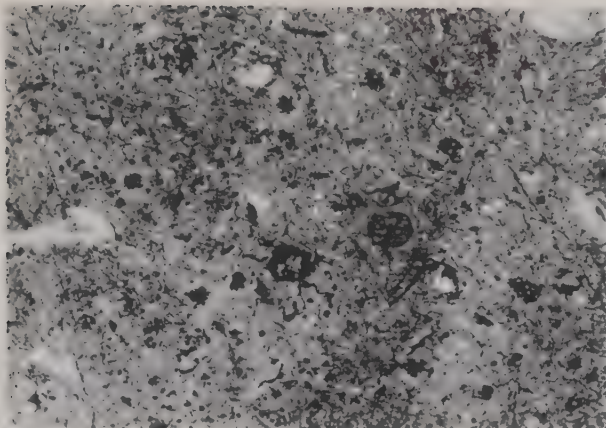


Abb.2) Neben Flächenplaque (links oben) und zahlreichen kleinen Plaques zwei große Kerndrusen (Bildmitte), von denen die linke am Rande eine deutliche Astro- und Mikrogliareaktion zeigt (zu Fall 2); Gyrus praecentralis; 62-jährige Frau; chronische Urämie.

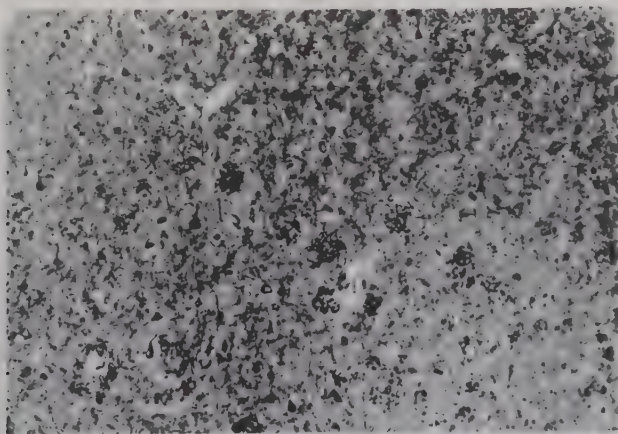


Abb.3) Zahlreiche "Filzwerke" und vereinzelte Primitivplaques (linker unterer Bildrand); Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen (links von der Bildmitte); G.temp.sup. (zu Fall 2); 62-jährige Frau; chronische Urämie.



Abb.4) Primitivplaque (links im Bild), granulovacuoläre Degeneration (linke untere Bildmitte) und Alzheimer'sche Fibrillenveränderung (zu Fall 2); Ammonshorn; 62-jährige Frau; chronische Urämie.

Fall 3: S.-Nr. 264/66; G., Ewald, 58 Jahre

Größe: 174 cm; Gewicht 54 kg

Anamnese: Als Säugling angeblich doppelseitige Lungenentzündung, als Kind Masern und "Influenza"; im Okt. 1964 erstmals "Gastritis-symptome", zunächst konservativ gebessert, jedoch fortschreitender Gewichtsverlust; Juni 1965 Klinikeinweisung wegen Hämatemesis; Diagnose Magencarcinom, anschließend Magenresektion nach BILLROTH II mit Anlage einer BRAUN'schen Anastomose; intraoperativ bereits Lymphknotenmetastasen und Übergreifen des Tumor auf den Pankreaskopf festgestellt. Januar 1966 erneute Klinikaufnahme wegen Tumorrezidiv; Spontanfistelbildung zwischen Magenrest und Bauchdeckennaht, intermittierende intestinale Blutung; zuletzt "verlangsamtes Reaktionsvermögen" auffallend; nach 2 1/2 Monaten protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen.

Laborbefunde: Gesamteiweiß: 4,67 %; Elektrophorese: Alb.: 44 %; Glob.: alpha-1: 10 %; alpha-2: 14 %; beta: 14 %; gamma: 18 %; BSG 20/47; Hb 50 %; Ery: 2,83 Mill/mm³.

Pathologisch-anatomische Befunde: Magencarcinomrezidiv im Bereich der Gastroenteroanastomose; Peritonealcarzinose; Fistelbildung zur Haut und in die freie Bauchhöhle; diffuse eitrige Peritonitis; Kachexie.

Oedem des 1300 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: In den vier oberen Rindenschichten zahlreiche Kernplaques, im Frontalhirn auch reichlich Primitivplaques, im Temporalhirn nur vereinzelte Kernplaques, in der Zentralregion ausschließlich Kernplaques (Abb.5), im Mandelkern ausschließlich Flächenherde (Abb.6), desgleichen im Ammonshorn, im Mandelkern auffällige perivaskuläre Lagerung der Plaques, jedoch keine drusige Gefäßwandentartung; in der Area uncinata und parauncinata des G. hippocampi neben Kernplaques von beträchtlicher Größe auch zahlreiche Primitivplaques (Abb.7) und an einzelnen Zellen oder kleinen Ganglienzellgruppen Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen (Abb.8); PAS-Reaktion an den Plaques deutlich positiv, Methylviolet- und Kongorotfärbung sowohl bei den Plaques als auch den Fibrillenveränderungen negativ. Mikro- und Astrogliareaktion stellenweise sehr deutlich (Abb.6 und 7).



Abb.5) Kernplaques mit deutlicher Rad-ähnlicher Gliederung in Kern, Hof und Kranz; G.praecentr. (zu Fall 3); 58-jähriger Mann, Magencarcinom.

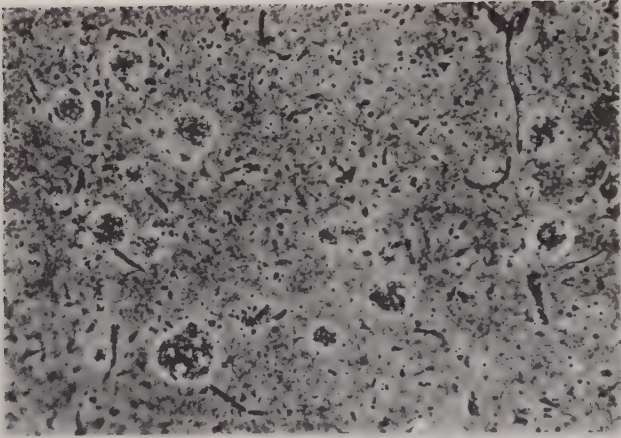


Abb.6) Große und kleine Flächenplaques mit deutlicher mikrogliöser Reaktion im Randgebiet; scheinbare (?) perivaskuläre Anordnung der Plaques (zu Fall 3); Mandelkern.

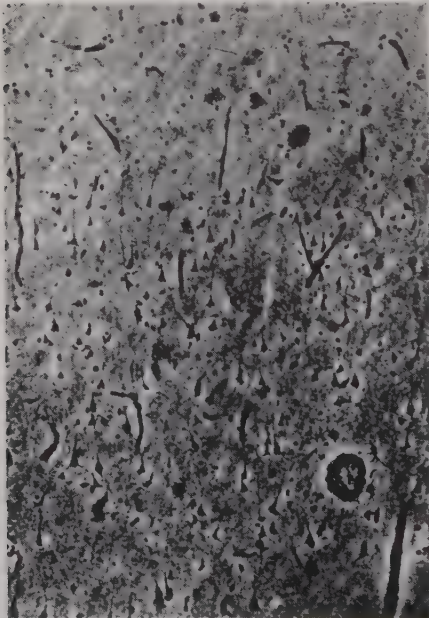


Abb.7)
Makroglia um große
Kerndruse; außerdem
einige Primitivplaques
(zu Fall 3); G.hypo-
campi.

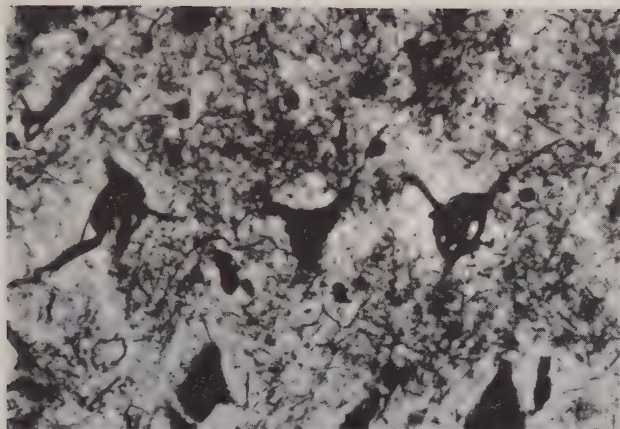


Abb.8) Knäuelartige Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen; G.hippocampi; (zu Fall 3); 58-jähriger Mann; Magencarcinom.

Fall 4: S.-Nr. 300/66; W., Rudolf; 59 Jahre

Größe: 175 cm; Gewicht: 52 kg

Anamnese: Kinderkrankheiten nicht rememberlich. Mit 33 Jahren 2/3-Magenresektion nach BILLROTH II mit BRAUN'scher Anastomose wegen chronischer Magengeschwüre; im Jahre 1946 Hungerdystrophie; nach Angaben der Angehörigen chronischer Alkoholabusus; im März 1966 stationäre Einweisung wegen cardialer Insuffizienz; Emphysebronchitis und Leberparenchymschaden ohne pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben; unter zunehmender Rechtsherzinsuffizienz Exitus let.; praefinal desorientiert.

Laborbefunde: Gesamteiweiß: 6,42 %; Elektrophorese: Alb.: 43 %; Glob.: alpha-1: 5,5 %; alpha-2: 12,5 %; beta: 12,5 %; gamma: 26,5 %; BSG 40/98; Serumeisen: 43 gamma-%.

Pathologisch-anatomische Befunde: chronisch-substantielles Lungenemphysem; Cor pulmonale; chronische Stauung der parenchymatösen Organe; kompensierte periportale Lebercirrhose; Bronchopneumonie, Rechtsherzversagen.

Stauungscyanose des 1470 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: Im Bereich der Corpora mamillaria Pseudo-

encephalitis WERNICKE. Drusen in Gestalt einiger Flächenplaques nur im Mandelkern; PAS-, Methylviolet- und Kongorotfärbungen negativ.

Fall 5: S.-Nr. 666/66; St., Emil, 58 Jahre
Größe: 166 cm; Gewicht: 62 kg

Anamnese: Kinderkrankheiten nicht rememberlich; zwei Jahre vor dem Tode (Herbst 1964) nach plötzlichem "Blutsturz" röntgenologische und cytologische Diagnose eines hilusnahen Bronchialcarzinoms links (cytologisch: Plattenepithelcarzinom); anschließend und im Jahre 1965 mehrfache Betatronbestrahlung; im Frühjahr 1966 erneuter Klinikaufenthalt wegen hochgradiger pulmo-cardialer Insuffizienz; damaliges Ergebnis einer Spirometrie: "Restriktion und Obstruktion, Einschränkung der Atemreserve auf ein Drittel der Norm"; Zunahme der Verschattung; nach Entlassung auf eigenen Wunsch Wiederaufnahme mit ausgeprägter Rechtsherzinsuffizienz im August 1966; nach wenigen Tagen Tod im Rechtsherzversagen.

Laborbefunde: Außer einer Verminderung der Albumine auf 40 % und einer entsprechenden Gamma-Globulinvermehrung, einer BSG von 64/107 und einer Leukozytose ($12800/\text{mm}^3$) keine pathologischen Werte erhoben.

Pathologisch-anatomische Befunde: Auf Kleinpapiergröße geschrumpfter und durch Pleuraschwarte gefesselter linker Lungenoberlappen mit fast vollständiger Parenchymzerstörung und starker Fibrose, chronisch-carnifizierenden Pneumonien und Bronchiektatischen Abszessen; Thrombose der durch umgebende narbige Fibrose stark eingeengten A. pulmonalis links; bullöses Randemphysem der rechten Lunge und des linken Unterlappens; Lungenödem; kein vitales Tumorstadium mehr nachweisbar; keine Metastasen; Todesursache: dekompensiertes Cor pulmonale.

Hochgradige Stauungszyanose des 1320 g schweren Gehirns ohne erkennbare Rindenatrophie; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: In allen untersuchten Rindengebieten nicht sehr zahlreiche, über weite Rindengebiete verstreute Kern- und Primitivplaques; Kernplaques

vornehmlich in der zweiten, Primitivplaques in der dritten und vierten Rindenschicht, im Mandelkern überwiegend Flächenherde, vereinzelte Kerndrusen; alle Drusen zeigen eine deutliche PAS-positive Reaktion (Abb.9); Kongorot- und Methylviolett negativ. Im G. hippocampi Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen. In der Area striata nur eine solitäre Kerndruse.

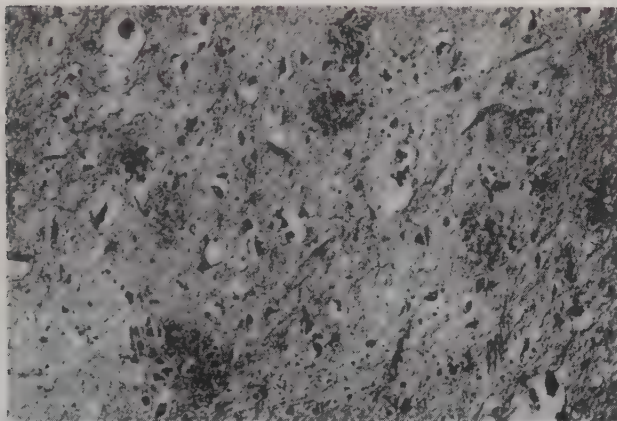


Abb.9) Deutliche PAS-positive Reaktion an größeren Flächenherden; Mandelkern; (zu Fall 5); 58-jähriger Mann; chronische pulmonale Insuffizienz.

Fall 6: S.-Nr. 950/66; R., Erna, 59 Jahre

Anamnese: Kinderkrankheiten Masern, Windpocken, Diphtherie, Keuchhusten; Partus Ø; Abortus 1. Stationäre Aufnahme im Okt.1966 wegen sieben Wochen zuvor erstmals aufgetretener, dann mehrfach rezidivierter Makrohämaturie; Verdacht auf rechtsseitiges Hypernephrom röntgenologisch und durch Nephrektomie histologisch bestätigt; postoperativ wiederholt Fieberschübe bis max. 39° C; 3 1/2 Wochen p.op. plötzlicher Ex.let. P.op. Harnstoff-N-Wert 58 mg %, dann auf Normwerte abfallend.

Pathologisch-anatomische Befunde: Hypernephrommetastasen in der Schilddrüse; trübe Schwellung der kompensatorisch hypertrophierten linken Niere; Porzellan-Gallenblase bei Cysticusverschußstein; ulceropolypöse Aortenklappenendocarditis ohne arterielle Thrombembolien in andere Organe; Todesursache: fulminante Lungenarterienembolie aus Schenkelvenenthrombosen.

Angedeutete Rindenatrophie des 1090 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: In kleinen Gruppen von ca. 4-10 gelagerte Primitivplaques lassen sich im Frontalhirn, im G.temp.sup., in Mandelkern, Ammonshorn und Area striata nachweisen, ohne daß eine Beziehung zu Gefäßen deutlich wird. PAS-Reaktion positiv; Methylviolet- und Kongorotfärbung negativ.

Fall 7: S.-Nr. 150/67; St., Richard, 57 Jahre

Größe: 178 cm; Gewicht: 67 kg

Anamnese: Im Jahre 1947 (37-jährig) Gelbsucht; seit dem gleichen Jahre primär chronische Polyarthrits rheumatica, deshalb seit 1957 vorzeitig berentet; sechs Monate vor dem Tode erstmals Miktionsbeschwerden, drei Monate später Makrohämaturie; Mitte Januar 1967 Krankenhauseinweisung mit der Diagnose "stumme Niere" rechts, Pyelitis links; klinisch: beginnende, im weiteren Verlauf anhaltende Urämie; durch Probeexcision histologisch gesichertes Harnblasencarcinom; wegen auch links bestehender Hydronephrose und Hydroreter operative Anlage einer Nierenbeckenfistel; p.op. septische, therapieresistente Temperaturen um 39° C bis zum nach insgesamt fünf Wochen im Herz- und Kreislaufversagen eintretenden Tode.

Laborbefunde: Harnstoff-N-Werte zwischen 40 und 90 mg%. Pathologisch-anatomische Befunde: entdifferenziertes, gelegentlich papilläres Harnblasencarcinom; keine Metastasen; phlegmonöse Cystitis; beiderseitige Hydroponephrose; rechts Sackniere; abszedierende Pyelonephritis beiderseits; Septicopyämie: septisch erweichte Milz; multiple Leber- und vereinzelte Myocardabszesse.

Stark geschwollenes, 1485 g schweres Gehirn mit abgeflachten Windungen; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: vereinzelte Primitivplaques fanden sich in den oberen Rindenschichten (1. bis 3. Rinden-

schicht) umschrieben in je einem Windungstal des G.front.sup. und G.front.medius; im G.front.sup. war außerdem eine solitäre Kernplaque nachweisbar; alle anderen Gebiete ohne Drusen; keine Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen; keine Gefäßwand-entartung; PAS-, Methylviolett- und Kongorotfärbungen negativ.

Fall 8: S.-Nr. 474/67; P., Paul; 59 Jahre

Größe: 160 cm; Gewicht: 73 kg

Anamnese: Seit 25 Jahren Diabetes mellitus und Hypertonus bekannt; ein bzw. zwei Jahre vor der Krankenhausaufnahme Erblindung beider Augen bei Retinopathia diabetica; acht Tage vor der Einweisung cardiale Insuffizienzzeichen; Aufnahme wegen dekompensierten Hypertonus und entgleisten Diabetes; klinisch Verdacht auf Herzinfarkt bei Linksschenkelblock; wenige Stunden später Tod im Herzversagen.

Laborbefunde: Leuko: $17400/\text{mm}^3$; Blutzucker 420 mg% !
Pathologisch-anatomische Befunde: Zitronengelbe Schädelkalotte als Hinweis auf den Diabetes mellitus; schwere chronische ascendierende Pyelonephritis; linksseitige Nephrolithiasis; linksventriculär exzentrisch hypertrophiertes Herz; stenosierende Coronararteriosklerose; disseminierte Myocard-schwien; Cholecystolithiasis; Todesursache: Linksherzversagen, akutes Lungenödem.

1160 g schweres, makroskopisch unauffälliges Gehirn; fleckförmige, nicht stenosierende Hirnbasisarterien-sklerose.

Histologie: Im Frontalhirn und in der Zentralregion finden sich vereinzelte große und kleine Kerndrusen, im Frontalhirn außerdem zahlreiche Primitivplaques; im G.temp.sup. wechselt das Bild stark: in einzelnen Bezirken sind nur Gruppen von Kernplaques zu erkennen, in anderen neben vereinzelten Kernplaques zahlreiche Primitivplaques (Abb.10), bes. in der 3. und 4. Rindenschicht. Im Mandelkern zahlreiche große Flächenherde und Primitivplaques, im Ammonshorn vereinzelte Kerndrusen und Primitivplaques, in der Area

striata herdförmige Kerndrusen, die vereinzelt deutliche Kongorot- und schwache Methylviolettreaktion des Kernes zeigen. PAS-Reaktion an zahlreichen Plaques deutlich.



Abb.10) Zahlreiche Primitivplaques in der 3. und 4. Rindenschicht, dazwischen und in der 1. und 5. Rindenschicht Kernplaques; G.temp.sup.;(zu Fall 8); 59-jähriger Mann; Diabetes mell.

Fall 9: S.-Nr. 927/67; V., Frieda; 59 Jahre
Größe: 170 cm; Gewicht: 93 kg

Anamnese: Als Kind Masern, Scharlach, Windpocken, Keuchhusten und Mumps. Als 22-Jährige wegen Nierenbeckenentzündung im Krankenhaus; seit mehreren Jahren Hypertonus bekannt; Partus 1; Abortus Ø; Anfang Dezember 1967 Klinikeinweisung wegen dekompensierten Hypertonus; klinisch biventriculäre Herzinsuffizienz; allgemeine Adipositas; subfebrile Temperaturen; Blutdruckschwankungen zwischen 200/110 und 160/90 mmHg. Nach

sechs Tagen plötzlicher Ex.let.
 Pathologisch-anatomische Befunde: Adipositas und Lipomatosis cordis; mäßige Linksherzhypertrophie; beidseitige akute Herzdilatation; Todesursache: fulminante Lungenarterienembolie aus linksseitiger Schenkelvenenthrombose.

Stauung des 1340 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologisch wechseln Zahl und Form der Plaques beträchtlich; Kleinhirn- und Zentralregion frei von Plaques; zahlreiche Primitiv- und Kernplaques im Frontalhirn, mäßig zahlreiche Primitivplaques im G.temp.sup., im Mandelkern, Ammonshorn und G.hippocampi. Einige wenige in der Area striata, außerdem vereinzelte Kernplaques im G.temp.sup. und im G.hippocampi; PAS-Reaktion an zahlreichen Plaques deutlich positiv; Kongorotfärbung an vereinzelten Drusenkernen positiv, Methylviolettfärbung schwach positiv an wenigen Kerndrusen.

Lokalisation der Drusen vornehmlich mittlere Rindenschichten.

Fall 10: S.-Nr. 90/68; D., Margarete; 59 Jahre

Größe: 153 cm; Gewicht: 70 kg

Anamnese: Als Kind Masern; 50-jährig "Gesichtsrose"; mit 55 Jahren 17-wöchiges Krankenlager angeblich wegen "Grippe" (nähere Angaben fehlen); Ende 1964 bis Juni 1965 erster Krankenhausaufenthalt, bei dem neben einem anhaltenden intermittierenden Ikterus eine stark beschleunigte BSG, eine Hepatosplenomegalie mit deutlich pathologischen Leberfunktionsproben festgestellt wird; klinische Diagnose: Lebercirrhose; intermittierende Fieberschübe bis max. 39° C; außerdem neben ständig stark erniedrigten Quickwerten Verminderung der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X, der Thrombocyten auf 80 000/mm³ und der Erythrocytenüberlebenszeit. Da zeitweilig außerdem relative Verminderung des direkten Bilrubins bei gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins bestand, Vermutung einer hämolytischen Anämie. Weiterer Befund: Analfistel. Serum-eiweiß-Elektrophorese konstant stark pathologisch.

Laborbefunde: (1964/65) Gesamteiweiß: 9,75 %; Elektrophorese anfangs: Alb.: 33,0 % !; Glob.: alpha-1: 4 %;

alpha-2: 4,5 %; beta: 11 %; gamma: 47,5 % !; nach dreimonatiger Behandlung: Alb.: 42 %; Glob.: alpha-1: 4 %; alpha-2: 5 %; beta: 12 %; gamma: 37 %; BSG meist dreistellig in der ersten Stunde; SGOT 31 IE/l; SGPT 7 IE/l; alkalische Phosphatase 55 IE/l; Bilirubin direkt: anfangs 4,29 mg %, gesamt 4,4 mg %, später direkt: 2,5 mg %, gesamt 7,7 mg %; labiler Hypertonus mit Maximalwerten vor 230/120 RR; Coffeinprobetrunk: Anacidität. Entlassung in nur gebessertem Zustand mit fortbestehendem leichten Ikterus. Zwischenzeitlich Wohlbefinden bis Juli 1967; wegen starker Ascitesbildung erneute Einweisung. Laborbefunde im wesentlichen unverändert; nach Ascitesausschwemmung Entlassung; Wiederaufnahme im Januar 1968 wegen erneut starken Ikterus und septischen Fiebers. Relative Leukopenie; nach einer Woche Tod im Herz- und Kreislaufversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde: kleinknotige periportale Leberzirrhose; ausgeprägte Oesophagus- und Netzvarizen; zarte Gallenwege; schwere chronische fibroplastische und eitrig-phlegmonöse Sigmoiditis und Perisigmoiditis bei Sigmadivertikulose; Sepsis: septisch hyperplastische und erweichte Milz; ulceröse Mitralklappenendocarditis; Linksherzhypertrophie.

1170 g schweres, stauungscyanotisches Gehirn mit angedeuteter Rindenatrophie ohne Bevorzugung bestimmter Gebiete; zarte Hirnbasisarterien.

Histologie: im Frontalhirn sind reichlich Primitivplaques bes. in der 2. und 3. Rindenschicht anzutreffen, dazwischen auch einige Kernplaques; in der Zentralregion finden sich lediglich einige Kerndrusen; im G.temp.sup. außerdem wieder Primitivplaques, während im Mandelkern alle drei Drusentypen, vor allem aber Filzwerke und Flächenherde nachweisbar sind. In der Ammonshorn- G.hippocampi-Region kommen nur Flächenherde zur Darstellung, in der Area striata fast nur Primitivplaques; PAS-Reaktion deutlich an zahlreichen Plaques, Kongorot- und Methylviolett-färbung negativ.

Fall 11: S.-Nr. 98/68; F., Hertha; 59 Jahre

Größe: 157 cm; Gewicht: 64 kg

Anamnese: Als Kind Masern, 29-jährig Appendektomie. Mit 46 Jahren Uterusexstirpation wegen Myomen; im 47. Lebensjahr Cholecystektomie wegen Lithiasis. Seit Sommer 1965 Heiserkeit und Halsschmerzen, acht Tage vor der 1. stationären Aufnahme (April 1967) Fieber und Schluckbeschwerden; klinische Diagnose: Larynxeingangsödem bei innerer Laryngocoele. Wegen anhaltender Beschwerden im Januar 1968 operative Entfernung der Larynxzyste; nach zunächst unauffälligem postoperativen Verlauf am 8. Tage p.op. plötzlicher Exitus letalis. Keine pathologischen Laborbefunde. Pathologisch-anatomische Diagnose: intakte Operationsverhältnisse; großkalibrige fulminante Lungenarterienembolie aus rechtsseitiger Schenkelvenenthrombose; vorangegangen kleinere paradoxe Embolie bei offenem Foramen ovale und dadurch bedingte frische anämische Niereninfarkte. Pfenniggroßes Ulcus cronicum ventriculi; beidseits kinderfaustgroße Struma colloidosa nodosa.

Oedem des 1425 g schweren Gehirns; zarte Hirnbasisarterien.

Histologisch ließen sich in der Zentralregion und im Kleinhirn keine Drusen nachweisen, in den anderen Gebieten fanden sich teils diffus über größere Rindengebiete verteilt (Frontalhirnregion und G.hippocampi), teils gruppenständige (Mandelkern, Area striata) mäßig zahlreiche Primitivplaques, vereinzelt außerdem im G.temp.sup. und im Ammonshorn. Im Frontalhirn waren ferner vereinzelte Kerndrusen anzutreffen. Befallen waren vornehmlich die mittleren Rindenschichten (II - IV); während die Kongorot- und Methylviolettffärbung negativ ausfiel, zeigte sich deutlich positive PAS-Reaktion.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Fassen wir die dargestellten Ergebnisse zusammen, so läßt sich hinsichtlich der klinisch-pathologischen Befunde aussagen:

1. Bei den 11 Fällen, bei denen senile Drusen nachgewiesen wurden, hatten mit Ausnahme der Fälle 11 und 9 schwere chronische Leiden vorgelegen.
2. Sechs dieser Fälle zeigten eine Verminderung der Albumine mit dementsprechender Vermehrung der Globuline (Nr. 1, 2, 3, 4, 5 und 10), wobei jedoch keine Globulinfraction konstant besonders vermehrt war (bei den übrigen fünf Fällen waren keine elektrophoretischen Untersuchungen vorgenommen worden). Bei vier Patienten lagen eine Sub- oder Anacidität oder ein Zustand nach Magenresektion vor (Fälle Nr. 1 und 10 bzw. 3 und 4). In jeweils drei Fällen hatte eine Urämie bzw. Niereninsuffizienz längere Zeit oder(und) eine Septicopyämie bestanden (Fälle 2, 6, 7 bzw. 6, 7, 10). Zwei Patienten litten an einer Leberzirrhose (4 und 10), zwei andere an einer chronischen pulmonalen Insuffizienz (1 und 5). Beim ersten und vierten Falle war ein chronischer Alkoholabusus bekannt, bei einem eine Hungerdystrophie anamnestisch angegeben (Fall 4). Bei den Patienten 9 und 11 ergab sich außer einem Hypertonus bzw. einem chronischen Ulcus ventriculi, das klinisch nicht in Erscheinung getreten war, kein Hinweis auf ein schwereres chronisches Leiden.
3. Von den 54 Fällen, die an Malignomen gelitten hatten, zeigten fünf senile Plaques und drei Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen. Bei zweien dieser fünf Fälle war autoptisch ein Carzinomwachstum nicht mehr nachweisbar gewesen.
Die Gruppe der 46 Patienten, bei denen andere Grund-
leiden vorgelegen hatten, ließ in 6 Fällen senile
Plaques erkennen. Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen wurden hier nicht gefunden.
4. Die senilen Plaques wurden neunmal bei der Gruppe von 39 Patienten angetroffen, die zwischen dem 55. und 60. Lebensjahre verstorben waren.

Eine Übersicht über die Lokalisation der senilen Hirnveränderungen in den einzelnen Gehirnen vermittelt die Tabelle:

	S. Nr.	Alter	Geschl.	Hauptleiden	Senile Plaques (P) u. Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen (F) in:								
					G. front. sedius	G. front. sup.	G. praes- centr.	G. post- centr.	G. temp. sup.	Mandel- kern	Ammons- horn	Area striata	Klein- hirn
1	294 65	49	w	Großcavernöse bilaterale Lungentuberkulose	P	P				P	P		
2	331 65	62	w	Chron. Urämie bei Sackniere li. u. chron. Pyelonephritis re; 1951: Corpus-Can.	P	P	P	P	P u. P	P	P u. P	P	
3	264 66	58	m	Metastasierendes Magen-carcinoma; eitrige Peritonitis	P	P	P	P	P	P	P u. P	P	
4	200 66	59	m	Periportale Lebercirrhose chron. Alkoholabusus 1946 Hungerdystrophie						r			
5	366 66	58	m	Bronchial-Can. (klin.) Cor pulmonale bei Schnupf- lunge li. nach Bestrahlg.	P	P	P	P	P	P	P u. P	P	
6	250 66	59	w	Hypernephrom mit Metastasen in d. Schilddrüse. Aortenklappenendocarditis	P	P			P	P	P	P	
7	150 67	57	m	Harnblasen-Can.; abesiedelnde Pyelonephritis bds. Pyämie; Leber- u. Herzabszesse	P	P							
8	374 67	59	m	Seit 25 Jahren Diabetes mellitus (klin.); chron. Pyelonephritis bds.	P	P	P	P	P	P	P	P	
9	227 67	59	w	Dekompensierter Hypertonus. Fulminante Lungenarterienembolie	P	P			P	P	P	P	
10	30 68	59	w	Periportale Lebercirrhose Darmwandphlegmone b. Sig-ma-diverticulitis; Sepsis	P	P	P	P	P	P	P	P	
11	28 68	59	w	Chron. Laryngitis b. Laryngocele 18 Tage p. op. fulminante Lungenembolie	P	P			P	P	P	P	

Ihr ist zu entnehmen, daß Frontal- und Temporalhirnregion (G. temporalis superior, Mandelkern und Ammonshorn) am häufigsten betroffen waren, die Zentralregion weniger oft. Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen fanden sich nur in der Ammonshornregion bzw. im angrenzenden Gyrus hippocampi und in einem Falle auch im G. temporalis superior.

Die Dichte der Drusen in einem Gesichtsfeld war, zwar von Fall zu Fall wechselnd, im Frontalhirn meist am größten, während sie im Occipitalhirn in einigen Gehirnen sehr gering war.

Übereinstimmend mit den Befunden in den Vergleichsfällen waren im Cortex die mittleren Rindenschichten am stärksten betroffen, jedoch die erste und fünfte Rindenschicht bei stärkerer Drusenbildung nicht ausgenommen. Im Mark wurden niemals Drusen gefunden. Nur in einem Falle bestand umschrieben im Mandelkern eine deutliche perivaskuläre Lagerung der Drusen (vgl. Abb.6).

In den anderen Gebieten des gleichen Gehirns war diese jedoch nicht zu erkennen.

Eine bevorzugte Ablagerung der Drusen in Windungstälern, wie sie v.BRAUNMÜHL hervorhebt, war nur gelegentlich deutlich.

Mikroglöse Reaktion wurde häufig in der Umgebung der Kernplaques und der Flächenherde, selten auch bei einzelnen Primitivplaques beobachtet. Astrozyten waren nur vereinzelt im Plaquerandgebiet anzutreffen.

Folgende histologischen Befunde seien gesondert dargestellt, weil sie sich von denen unterschieden, die in den zum Vergleich untersuchten Altersgehirnen bzw. bei dem Fall mit praeseniler Demenz gefunden wurden:

1. Während die Vergleichsgehirne eine ausgeprägte Uniformität der Plaquestypen zeigten, was mit der Feststellung v.BRAUNMÜHLs und CORTENS übereinstimmt, daß in jedem Gehirn nur ein Drusentyp auftrete oder vorherrsche, zeichneten sich die an den praesenilen Gehirnen erhobenen Befunde in den meisten Fällen gerade durch eine Vielfalt der Plaquestypen in ein und demselben Gehirn aus, die mit der Zuordnung zu einer der drei genannten Drusenformen nur schematisch wiedergegeben werden kann. Dabei konnten z.B. im G.praecentralis ausschließlich Kernplaques vorliegen, während im Mandelkern des gleichen Gehirns nur Flächenherde anzutreffen waren (vgl. Abb.5 und 6); in anderen Gebieten des gleichen Falles waren wiederum mehrere verschiedene Plaquestypen in einer Region gemeinsam nachweisbar (vgl. Abb.2 und 7). Eine derartige Streuung, die in ihrer Ausprägung sehr wechselte, war in sieben Fällen zu erkennen. In drei Fällen fand sich jeweils nur ein Drusentyp. Bei einem Fall war wegen der nur wenigen Primitivplaques und einer einzigen Kerndruse eine diesbezügliche Aussage nicht zu machen.

Andererseits war aber auch die insgesamt große Zahl an Flächenherden bzw. Primitivplaques bemerkenswert, hinter der die Zahl der Kerndrusen (im Gegensatz zu den Befunden bei den Altersgehirnen) meist stark zurücktrat.

2. Hinsichtlich der anderen angewandten Färbungen sind folgende Feststellungen zu treffen:
Lediglich in zwei Fällen fiel die PAS-Reaktion negativ aus, während in allen anderen Gehirnen ein deutlich PAS-positives Verhalten aller Plaquesformen zu erkennen war.
Hingegen waren die Amyloidreaktionen in den meisten Fällen negativ. Nur in zwei Fällen (8 und 9) war eine deutliche Kongorot- und eine schwache Methylviolettreaktion im Zentrum vereinzelter Kerndrusen nachzuweisen. Diese amyloidpositiven Befunde bildeten auch an den Kernplaques eine Ausnahme.

C) Diskussion

Das Auftreten seniler Plaques und Alzheimer'scher Fibrillenveränderungen im Praesenium ist auch dann zu beobachten, wenn keine primären Erkrankungen des Zentralnervensystems vorgelegen haben. Wie dargestellt wurde, ließen sich senile Plaques im Praesenium in 11 von 100 Gehirnen von Patienten nachweisen, bei denen nach Anamnese und klinischem Verlauf keine Symptome einer praesenilen Demenz oder einer anderen neurologischen Erkrankung bestanden hatten. Neun dieser Gehirne gehörten zu der Gruppe von 39 Patienten, die zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr verstarben. Das bedeutet, daß bereits jenseits des 55. bis zum 60. Lebensjahr in fast einem Viertel der Fälle mit senilen Plaques zu rechnen

ist, eine Zahl, die nach den wenigen bei v.BRAUNMÜHL angegebenen Einzelfallbeobachtungen bei Geistesgesunden kaum zu erwarten war, die sich aber den absoluten Zahlen der Arbeit von NEUBUERGER/RÖSCH nähert. Dies verdient deshalb hervorgehoben zu werden, weil dadurch Einzelfallbeobachtungen über das Auftreten seniler Plaques bei allgemeiner Amyloidose bzw. Paramyloidose in einem anderen Licht erscheinen, worauf noch näher eingegangen werden soll.

Zudem waren in drei Fällen auch Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen anzutreffen.

Aus diesen Befunden ist die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die Relevanz der genannten "senilen" Hirnveränderungen im Praesensium kein sicheres morphologisches Kriterium für das Vorliegen einer praesenilen Demenz, einer "systematischen Atrophie", einer posttraumatischen Encephalopathie usw. darstellt. Infolgedessen läßt sich eine derartige Diagnose nicht aus dem morphologischen Substrat allein stellen, sondern ist auf entsprechende klinische Korrespondenz angewiesen. Für das Altersgehirn ist dieser Sachverhalt bereits von GELLERSTEDT, v.BRAUNMÜHL u.a. betont worden.

Ferner ist hervorzuheben, daß sich eine Häufung bei bestimmten Grundkrankheiten nicht feststellen ließ. Insbesondere waren senile Plaques bei Krebskranken nicht häufiger nachzuweisen als bei anderen Grundkrankheiten, so daß die diesbezüglichen Befunde von NEUBUERGER/RÖSCH nicht bestätigt werden können.

Wegen der sehr verschiedenen Grundleiden und Stoffwechselstörungen, die in den Fällen vorlagen, bei denen senile Hirnveränderungen gefunden wurden, ist eine sichere Aussage über das Einwirken dieser Erkrankungen auf den cerebralen Alterungsprozeß nicht zu machen, obwohl bei Betrachtung der Einzelfälle oft Bedingungen gegeben waren, für die eine fördernde Wirkung auf die Ausbildung einer Hirnatrophie dis-

kutiert wird. Theoretisch wäre denkbar - und E.ALBERT (1960) hat das auch angedeutet -, daß alle diese Bedingungen im Sinne einer Beeinträchtigung der Bluthirnschranke oder auch der Nervenzelle wirksam wären, sei es z.B. über eine toxische, infektiös-toxische oder hypoxische Schädigung derselben oder durch eine Paraproteinämie (wie z.B. PETERS annimmt) mit nachfolgendem Hirnoedem. Eine solche Betrachtungsweise führt aber dazu, in fast jeder Erkrankung, die - und sei es nur kurzfristig - von Einfluß auf den Körperstoffwechsel ist, einen die Ausbildung seniler Hirnveränderungen fördernden Faktor zu sehen. Dem ist entgegenzuhalten, daß die oben genannten Bedingungen in der einen oder anderen Form auch bei den meisten Patienten vorgelegen hatten, bei denen wir keine senilen Plaques oder Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen nachweisen konnten. So hatte z.B. bei 18 der über 40-jährigen Patienten eine schwere, meist mehrjährige pulmonale Insuffizienz etwa als Folge einer Lungentuberkulose, eines Bronchialcarzinoms oder einer Lungenmetastasierung anderer Primärtumoren usw. bestanden. Bei 14 Patienten der gleichen Altersgruppe hatte eine chronische Urämie aus verschiedenen Ursachen vorgelegen, bei je 10 Fällen waren ein schwerer Leberparenchymschaden (durch Cirrhose, Cholangiohepatitis, Metastasenleber, Gallengangsverschluß usw.) oder Hyp- und Hyperproteinämien nachgewiesen worden. Ähnliches gilt für chronische Herzinsuffizienzen nach abgelaufenen Infarkten oder bei Herzklappenfehlern und für schwere Magenerkrankungen.

Wenn die erwähnten Erkrankungen tatsächlich von großer Bedeutung für die Ausbildung einer Hirnatrophie wären und senile Plaques und Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen infolgedessen bereits im Praesensium

anzutreffen sind, so müßten die genannten Veränderungen u.E. regelmäßiger anzutreffen sein, insbesondere dann, wenn vergleichbare Altersgruppen untersucht wurden. Gerade die Fälle, bei denen eine schwere Grundkrankheit nicht bestanden hatte und der Tod plötzlich durch eine fulminante Lungenarterienembolie eingetreten war (z.B. Fall 9), bei denen aber zahlreiche senile Plaques nachgewiesen werden konnten, scheinen dafür zu sprechen, daß bei Geistesgesunden der atrophisierende Hirnprozeß nicht durch Allgemeinerkrankungen beeinflußt werden muß, um sich bereits im Praesensium in Gestalt der "senilen Plaques" zu manifestieren. Wenn überhaupt eine Einwirkung von Allgemeinerkrankungen zur beschleunigten Ausbildung von senilen Drusen und Fibrillenveränderungen führen kann, so wahrscheinlich nur dann, wenn das betreffende Gehirn eine entsprechende Konstitution dazu bietet.

Daß konstitutionelle Faktoren bei einem vorzeitig einsetzenden atrophisierenden Hirnprozeß eine wesentliche Rolle spielen, ist nicht nur durch das familiäre Auftreten Alzheimer'scher Krankheit zu belegen, sondern auch durch gleichartige Befunde bei Mongoloiden, die ein mittleres Lebensalter erreichten (NEUMANN, M., WOODARD u.a.).

Das Überwiegen chronischer Leiden bei den Fällen, bei denen senile Hirnveränderungen nachgewiesen wurden, erklärt sich aus der Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials, hatten doch 79 der 100 Patienten an chronischen Grundkrankheiten gelitten. Es kann daraus also ebenfalls die Einwirkung dieser Grundleiden auf die Ausbildung seniler Plaques und Alzheimer'scher Fibrillenveränderungen im Praesensium nicht erschlossen werden.

Es darf davon ausgegangen werden, daß die von uns im Praesensium nachgewiesenen "senilen" Plaques noch

nicht lange im Gehirn vorhanden gewesen sein können, da sie (außer im 1. Fall) sämtlich erst nach dem 55. Lebensjahr zu beobachten waren. Dies, obwohl das Untersuchungsmaterial, welches das fünfte und die erste Hälfte des 6. Lebensjahrzehntes betraf (45 Fälle), groß genug war, um gegebenenfalls frühere Plaquebildung zu erfassen. Das insgesamt häufigere Auftreten von Primitivplaques und Flächenherden, das bereits NEUBUERGER/RÖSCH bei ihren praesenilen Krebsfällen gefunden hatten, vor allem aber die auffallende Variabilität der einzelnen Plaquesformen in ein und demselben Rindengebiet oder von einer Hirnregion zur anderen im gleichen Gehirn, stehen den Beobachtungen mehr uniformer Plaquebildung in den Altersgehirnen und bei dem Fall mit klinisch sicherer praeseniler Demenz entgegen. Der von v.BRAUNMÜHL gegebenen Deutung solcher Befunde, daß es sich dabei um zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgte "Plaquesschübe" (H.JACOB) handle, wobei jeder nach Art und Menge der abgelagerten Substanzen und der Lokalisation der Ablagerung eine bestimmte Drusenform ausbilde, kann man nicht uneingeschränkt folgen. Für die hier geschilderten Befunde würde dann nämlich zu gelten haben, daß innerhalb kurzer Zeit mehrere Plaquesschübe abgelau-
fen sind und sich daraus die verschiedenen Bilder erklären. Aber gerade bei den Altersgehirnen, bei denen also viel länger Gelegenheit zu mehreren Plaquesschüben bestanden hat, wird die zu erwartende größere oder zumindest gleiche Variationsbreite der Drusenformen meist nicht angetroffen, sondern eher das Gegenteil. Es ist daher anzunehmen, daß andere, bisher unbekannte Faktoren die verschiedenen Drusenformen bedingen, vielleicht auch, daß die einzelnen Plaquesformen, wie BOUMAN u.a. meinten, doch ineinander übergehen können.

Für die Annahme, daß die Drusen und Fibrillenveränderungen bei der Alzheimer'schen Krankheit und der Altersinvolution des Gehirns Ausdruck einer primären Amyloidose bzw. Paramyloidose seien, ergab sich kein Anhalt. Nur zwei der 11 Fälle zeigten eine schwache, an einzelnen Plaqueskernen auch deutlichere Kongorot- oder Methylviolettreaktion; die übrigen Fälle ließen überhaupt keine der vorgenommenen Amyloidreaktionen erkennen. Wenn man davon ausgeht, daß die senilen Plaques relativ kurze Zeit nach ihrer Bildung histologisch erfaßt wurden, so ergeben sich aus dem ganz überwiegend amyloidnegativen Verhalten als mögliche Schlußfolgerungen: 1. es ist anzunehmen, daß die Plaques, je länger sie bestehen, eine Veränderung in der Struktur der abgelagerten Substanzen erfahren, die zu positiven amyloiden Reaktionen führen kann oder 2.: Mit zunehmender Alterung der Plaques werden sekundär Stoffe mit amyloidem Verhalten ab- bzw. angelagert oder 3.: das häufige amyloidnegative Verhalten der Drusen in den untersuchten Gehirnen ist auf eine wechselnde Zusammensetzung der zur Ablagerung kommenden Stoffe zurückzuführen, unter denen gelegentlich auch Substanzen sein können, die amyloide Eigenschaften haben, eine Vermutung, die v.BRAUNMÜHL ausspricht.

Einer der wichtigsten Einwände v.BRAUNMÜHLs gegen die Amyloidhypothese DIVRYS ist der, daß so selten Plaques bei allgemeiner Amyloidose oder Paramyloidose gefunden werden. Auch wir konnten bei einem Falle von Amyloidose vom Sagomilztyp senile Plaques nicht feststellen. Dem ist hinzuzufügen, daß selbst zahlreiche Drusen bei Fällen mit Paramyloidose, wie sie KRÜCKE beschrieben hat, nicht für den Zusammenhang der Amyloidablagerungen in anderen Organen und den amyloidähnlichen Substanzen im Gehirn beweisend sein können, weil nach den hier dargestell-

ten Befunden ohnehin mit senilen Plaques bereits im Praesenum zu rechnen ist. Mit anderen Worten: wenn zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr etwa in einem Viertel der Fälle senile Drusen nachweisbar sind, so dürfte dies auch für die Fälle von allgemeiner Amyloidose oder Paramyloidose zutreffen, ohne daß sich daraus ein causaler Zusammenhang ergibt.

Vielmehr könnte die fast regelmäßige und ausgeprägte PAS-positive Reaktion, die übereinstimmend mit anderen Autoren (s.o.) gefunden wurde, dafür sprechen, daß primär Mucopolysaccharide abgelagert werden, von denen ja aus anderen Organen bekannt ist, daß sie gleichfalls häufig metachromatisches Verhalten zeigen und zu sekundären Veränderungen in ihrer Zusammensetzung bzw. Struktur neigen.

Für die Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen läßt sich eine diesbezügliche Aussage nicht machen, da sie weder ein amyloid- noch ein PAS-positives Verhalten zeigten. Hier ist nur festzuhalten, daß auch sie bereits im Praesenum anzutreffen sind, ohne daß eine praesenile Demenz bestanden haben muß. Auch aus der granulo-vacuolären Degeneration (SIMCHOWITZ), die wir allerdings nur in einem Falle nachweisen konnten, läßt sich nicht auf das Vorliegen einer Demenz schließen, wie das z.B. von WOODARD (1966) erst kürzlich getan wurde.

D) Zusammenfassung

Nach einer einleitenden Darstellung einiger allgemeiner Gesichtspunkte zum Problem der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen wird über die Ergebnisse von histologischen Untersuchungen an 100 Gehirnen von Patienten berichtet, die nach Anamnese und klinischem Verlauf keinen Hin-

weis auf das Vorliegen einer primären Erkrankung des Zentralnervensystems geboten hatten und die zwischen dem 29. und 62. Lebensjahr verstorben waren. In 11 Gehirnen fanden sich senile Plaques, in dreien außerdem auch Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen.

Fast ein Viertel der 55- bis 60-Jährigen zeigte bereits senile Drusen.

Eine Häufung bei bestimmten Grundkrankheiten oder Stoffwechselstörungen, insbesondere bei Krebserkrankungen, war nicht festzustellen. Es wird vermutet, daß Allgemeinerkrankungen nur dann beschleunigend auf die Ausbildung der genannten senilen Hirnveränderungen einwirken können, wenn das betreffende Gehirn eine entsprechende konstitutionelle Voraussetzung dazu bietet. Die im Gegensatz zu den Befunden an Altersgehirnen gemachte Feststellung, daß die im Praesensium nachgewiesenen Drusen eine auffallende Form- bzw. Typenvariation innerhalb ein- und desselben Gehirns zeigten, wird nicht auf das Vorliegen mehrerer "Plaquesschübe" bezogen, sondern als Zeichen möglicherweise bestehender Übergänge der einzelnen Plaquetypen ineinander gewertet.

Für die Hypothese, daß die senilen Plaques und Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen Ausdruck einer Alters- oder Paramyloidose des Gehirns seien, ergab sich kein Anhalt.

Aus dem fast regelmäßigen PAS-positiven Verhalten der senilen Plaques wird geschlossen, daß diese Mucopolysaccharide enthalten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- AGOSTINI, L. La degenerescence d'Alzheimer dans cellules nerveuses de l'allocortex. Topographie, cytologie, histochimie. Psychiat. et Neurol. (Basel) 136/1/1958.
- ALBERT, E. Das Altern, insbesondere die Hirnalterung als zelluläres Problem und seine biochemischen Aspekte. Fortschr. Neurol. Psychiat. 28/423/1960.
- dies. Senile Demenz und Alzheimer'sche Krankheit als Ausdruck des gleichen Krankheitsgeschehens. Fortschr. Neurol. Psychiat. 32/625/1964.
- dies. Korrelation zwischen klinischen Herdstörungen und pathologisch-anatomischem Befund. Fortschr. Neurol. Psychiat. 33/37/1965.
- ALZHEIMER, A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Autoreferat in Zentralbl. f. Nervenheilkunde. 30/177/1907.
- ders. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Zschr. ges. Neurol. Psychiatr. 4/365/1911.
- BLOCQ, P.; MARINESCO, C. Sur les lesions et la pathogenie de l'épilepsie dite essentielle. Sem. med. 12/455/1892.
- BOGAERT, L. van; BERTRAND, J. Pathologic Changes of Senile Type in Charcot's Disease. Amer. med. Ass. Arch. Neurol. Psychiat. 16/263/1926.
- BOUMAN, L. Über die Entwicklung der senilen Plaques. Z. Neurol. 94/267/1924.
- BRANDENBURG, W.; HALLERVORDEN, J. Dementia pugilistica mit anatomischem Befund. Virchow. Archopath. Anat. 325/680/1954.
- BRAUNMÜHL, A. von Eine einfache Schnellmethode zur Darstellung der senilen Drusen. Ztsch. Neurol. Psychiat. 122/317/1929.
- ders. Neue Gesichtspunkte zum Problem der senilen Plaques. Ztschr. Neurol. Psychiat. 133/391/1931
- ders. Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und praeseniler Gewebsveränderungen. Ztsch. Neurol. Psychiat. 142/1/1932.
- ders. Synäresis und Entzündung. Ztschr. Neurol. Psychiat. 148/1/1933.

- BRAUNMÜHL, A. von Encephalitis epidemica und Synäresis-
lehre. Arch. Psychiat. 181/543/1949.
- ders. Herdparalyse mit Alzheimerschen Fi-
brillenveränderungen und Primitiv-
plaques. Ztsch. Neurol. Psychiat.
188/209/1952.
- ders. Über eine eigenartige hereditär-fami-
liäre Erkrankung des Zentralnerven-
systems. Arch. Psychiat. Z. Neurol.
191/419/1954.
- ders. Senile Involution. Senile Demenz.
Alzheimer'sche Krankheit; in Handb.
der spez. path. Anat. und Hist.
HENKE/LUBARSCH/RÖSSLE XIII/1. Teil,
Bandteil A, S. 337 ff. Springer-
Verlag Berlin, 1957.
- BÜLOW, I.C. Die Anwendung histochemischer Metho-
den zur Darstellung der Drusen am
Gehirn. Arch. Psychiat. Neurol.
195/1/1956.
- CHERAYIL, G.D.;
CYRUS, A. The Quantitative Estimation of Glyco-
lipids in Alzheimer's Disease. J. of
Neurochemistry 13/597/1966.
- CORTEN, M.H. Über die senilen Drusen und ihre Be-
ziehungen zum Hyalin und Amyloid.
Verh. dtsh. path. Ges. 25. Tagung,
1930, S. 175.
- DAVID, H. Elektronenmikroskopische Organpatho-
logie. VEB Verlag Volk und Gesund-
heit, Berlin 1967, S. 355.
- DIEZEL, P.B.;
VOGEL, M. Histochemische Untersuchungen an den
Drusen bei der senilen und praesenil-
en Demenz. Bibl. Psychiat. Neurol.
127/40/1965.
- DIVRY, P. De la nature de l'alteration fi-
brillaire d'Alzheimer. J. belge Neur.
34/197/1934.
- ders. De la nature des alterations cylin-
droxiles au niveau des plaques se-
niles. J. belge Neur. 34/726/1934.
- ders. Les plaques seniles et la degene-
rescence d'Alzheimer sont-elles des
processus essentiels de la demence
senile? J. belge Neur. 35/565/1935.
- ders. Confrontation morphologique et histo-
chemique de l'amyloïde et des pro-
ductions analogues du cerveau senile.
J. belge Neur. 36/24/1936.

- DIVRY, P. Le phenomene de l'envolage amyloide dans la degenerescence dite fibrillaire d'Alzheimer. J. belge Neurol. Psychiat. 40/331/1940.
- FAUST, C. Hirnatrophie nach Hungerdystrophie. Der Nervenarzt 23/406/1952.
- ders. Ergebnisse von Leberfunktionsprüfungen bei organischen Nervenkrankheiten. Dtsch. Ztsch. Nervenheilkunde 169/438/1953.
- FENYES, J. Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen im Hirnstamm einer 28-jährigen Postencephalitikerin. Arch. Psychiat. Nervenkrankheiten 96/700/1932.
- FISCHER, O. Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen. Mschr. Psych. Neurol. 22/361/1907.
- FRIEDE, R.;
MAGEE, K. Alzheimer's Disease. Presentation of a Case with Pathologic and Enzymatic-Histochemical Observations. Neurology (Minneapolis) 12/214/1962.
- FRIEDE, R. Enzyme Histochemical Studies of Senile Plaques. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24/477/1965.
- GELLERSTEDT, N. Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Upsala. Läkare förenings Förhandlingar, Upsala. Bd. 38/194/1933.
- GONATAS, N.K. The Contribution of Altered Synapses in the Senile Plaques; an Electron-microscopic Study in Alzheimer's Dementia. J. Neuropath. Exp. Neurol. 26/25/1967.
- GOODMAN, L. Alzheimer's Disease. A Clinic-Pathologic Analysis of twenty-three Cases with a Theory on Pathogenesis. J. Nervous Mental Dis. 118/97/1953.
- GOTTSTEIN, U. Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs. Die Med. Welt 15/715/1965.
- GRAHMANN, H.;
ULE, G. Beitrag zur Kenntnis der chronischen cerebralen Krankheitsbilder bei Bozern. Psychiat. et Neurol. (Basel) 134/261/1957.
- GROSCH, H. Klinisch-pathologische Studien bei der Alzheimer'schen und Pick'schen Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkrankheiten 179/568/1948.

- GROSCH, H. Encephalopathie nach Trauma und Dys-
trophie mit dem histopathologischen
Bild der Alzheimer'schen Krankheit.
Dtsch. Ztschr. Nervenheilkunde 179/
217/1959.
- GRÜNTAL, E. Klinisch-anatomisch vergleichende Un-
tersuchungen über den Greisenblöd-
sinn. Zschr. ges. Neurol. Psychiatr.
111/763/1927.
- ders. Zur hirnpathologischen Analyse der
Alzheimer'schen Krankheit. Psy-
chiatr.-neurol. Wschr. I/401/1928.
- GRÜNTAL, E.; KUHNS, R. Klinisch-pathologische Untersuchungen
einer besonderen Form von perniziöser
organischer Psychose. Psychiatr. et
Neurol. (Basel) 137/1/1959.
- GRÜNTAL, E.; WENGER, O. Nachweis der Erbllichkeit bei der Alz-
heimer'schen Krankheit nebst Bemerk-
ungen über den Alterungsvorgang im
Gehirn. Mschr. Psychiat. 101/8/1935.
- HACKL, H. Untersuchungen an den Hirngefäßen bei
senilen und arteriosklerotischen De-
menzen. Med. Mschr. 19/514/1965.
- HALLERVORDEN, J. Anatomische Untersuchungen zur Patho-
genese des postencephalitischen Par-
kinsonismus. Dtsch. Ztschr. Nerven-
heilkunde 136/68/1935.
- ders. Hirnerschütterung und Thixotropie.
Zentralbl. Neurochirurg. 6/37/1941.
- ders. Das normale und pathologische Altern
des Gehirns. Nervenarzt 28/433/1957.
- HALLERVORDEN, J.; QUADBECK, G. Die Hirnerschütterung und ihre Wir-
kung auf das Gehirn. Dtsch. med.
Wschr. 4/129/1957.
- HECHST, B. Zur Histochemie und Histogenese der
senilen Plaques. Arch. Psychiat.
88/126/1929.
- HESTON, L. Alzheimer's Disease. A Family Study.
Arch. Neurol. (Chicago) 15/225/1966.
- HIRANO, A. Alzheimer's Neurofibrillary Changes.
(A Topographic Study). Arch. Neurol.
(Chicago) 7/227/1962.
- ZIMMERMANN, H.M.
- HSÜ YING-K'UEI Pathologic Anatomy of Human Nervous
System in Avitaminosis. Arch. Neurol.
Psychiat. (Chicago) 48/271/1942.
- ISHII, T. Die histochemische Untersuchung der
sogenannten senilen Veränderungen des
Gehirns. J. Neuropsychiat. (Jap.)
60/768/1958. Zit. nach DIEZEL, s.o.

- JACKLITSCH, H. Ausgewählte Indikationen der Elektrolyttherapie in der Neurologie und Psychiatrie. Wien. klin. Wschr. 22/396/1964.
- JACOB, Hans Beiträge zur Histopathologie praesentiler und seniler Gewebsveränderungen des Zentralnervensystems. I. Über die Strukturmöglichkeiten seniler Drusen und über die fallweise verschiedenen Verläufe "drusiger Entartung" der grauen Hirnsubstanz. Z. Neurol. 166/313/1939.
- JACOB, Hermann Zur pathologischen Anatomie der Pick'schen Krankheit. (II) Arch. Psychiat. Nervenkrankheiten 202/540/1961/62.
- JOSEPHY, H. Acid Phosphatase in the Senile Brain. Arch. Neurol. 61/164/1949.
- KATZMANN, R.;
SUZUKI, K. A Search for a Chemical Correlate of Amyloid in Senile Plaques of Alzheimer's Disease. Transactions Amer. neurol. Ass. 89/17/1964.
- KIDD, M. Paired Helical Filaments in Electron-microscopy of Alzheimer's Disease. Nature (London) 197/192/Jan.1963.
- ders. Alzheimer's Disease - an Electron-microscopical Study. Brain 87/307/1964.
- KLAGES, W. Zur Psychopathologie der Pick'schen und Alzheimer'schen Krankheit. Arch. Psychiat. Z. Neurol. 191/508/1954.
- KLATZKO, J.;
WISNIEWSKI, H.;
STREICHER, E. Experimental Production of Neurofibrillary Degeneration. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24/187/1965.
- KOREY, S.;
SCHEINBERG, L.;
TERRY, R.; STEIN, A. Studies in Presenile Dementia. Transactions Amer. neurol. Ass. 86/99/1961.
- KRIGMAN, M.R.;
FELDMANN, R.G.;
BENSCH, K. Alzheimer's Presenile Dementia. A Histochemical and Electron-Microscopic Study. Laboratory Investigation 14/381/1965.
- KRISTENSSON, K.;
SOURANDER, P. Occurrence of Lipofuscin in inherited Metabolic Disorders affecting the Nervous System. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29/113/1966.
- KRÜCKE, W. Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose. Arch. Psychiat. Z. Neurol. 185/165/1950.

- LAFORA, G.R. Zur Frage des normalen und pathologischen Senium und der Pathologie der Senilität. Ztschr. Neurol. Psychiat. 13/469/1912.
- LAUTER, H. Genealogische Erhebungen in einer Familie mit Alzheimer'scher Krankheit. Arch. Psychiat. Ztschr. ges. Neurol. 202/126/1961.
- LEONHARDT, H. Morphologische Grundlagen der Bluthirnschranke. Med. Wschr. 19/438/1965.
- LINDGREN, A. The Patho-Anatomical Classification of M. Alzheimer and M. Pick. Acta Psychiat. et neurol. Scand. Suppl. 82, I-III, 119/1952.
- LÖWENBERG, K.;
WAGGONER, R.W. Familial Organic Psychosis (Alzheimer's Type). Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 31/737/1934.
- LÜERS, Th. Über die familiäre juvenile Form der Alzheimer'schen Krankheit mit neurologischen Herderscheinungen. Arch. Psychiat. Nervenkrankheiten 179/132/1948.
- MALAMUD, W.;
LÖWENBERG, K. Alzheimer's Disease. A Contribution to its Etiology and Classification. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 21/805/1929.
- MARGOLIS, G. Senile Cerebral Disease. A Critical of Traditional Concepts based upon Observations with Newer Technics. Laboratory Investigation 8/335/1959.
- MARIN, C.S.M.;
Mc HENRY, L.C.;
FOLEY, J.M. Histochemical Observations on Senile Plaques. Amer. Ass. Neuropath. 35th Ann. Meeting, June 1959.
- MARINESCO, M.G.;
MINEA, I. Untersuchungen über die senilen Plaques. Mschr. Psychiat. 31. Suppl., 79/1912.
- MARINESCO, G. Etudes sur le mecanisme histo-biochimique et du "rajeunissement". Bull. Soc. roum. Neur. 14/62/1933.
- ders. Etudes sur le mecanisme de la vieillesse. Rev. Soc. argent. Biol. 10, Suppl. Nr. 355 (1934). Ref. in Zentralbl. ges. Neurol. Psychiat. 80/257/1936.
- MAUZ, F. Schilddrüsenunterfunktion und Nervensystem. Die Med. Welt 26/393/1966.
- MAYER-GROSS, W. Psychische Störungen bei Vitaminmangel - Beitrag zur Pathogenese symptomatischer Psychosen. Dtsch. med. Wschr. 82/305/1957.

- Mc MENEMEY, W.H. Alzheimer's Disease (six Cases). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 3/211/1940.
- ders. Dementia in Middle Age. J. Neurol. Psychiat. 4/48/1941.
- MISSMAHL, H.P.;
HARTWIG, M. Polarisationsoptische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den Drusen und Fibrillenveränderungen im Gehirn bei Alzheimer'scher Erkrankung und drusenartigen Ablagerungen amyloider Substanz in anderen Organen. Z. Nervenheilk. 171/173/1954.
- MOREL, F.;
WILDI, E. Contribution a la connaissance des differentes alterations cerebrales du grand age. Arch. suisses Neurol. Psychiat. 76/174/1955.
- MÜLLER, Walter Ergebnisse vergleichender pathologisch-anatomischer Untersuchungen des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Altersveränderungen. Arch. Psychiat. 109/147/1939.
- NEUBUERGER, K.;
RÖSCH, A. Über argentophile Ablagerungen im Gehirn bei Krebskranken. Virchow Arch. 294/537/1935.
- NEUMANN, M. Langdon-Downs-Syndrome and Alzheimer's Disease. J. Neuropath. Exp. Neurol. 26/149/1967.
- NEWTON, R.D. The Identity of Alzheimer's Disease and Senile Dementia and their Relationship to Senility. J. Mental Science 94/225/1948.
- PETERS, G. Morphologische Untersuchungen über die Wirkung von Ultraschall auf das Zentralnervensystem. Fortschr. Neurol. Psychiat. 17/85/1949.
- ders. Stoffwechselstörungen und Zentralnervensystem. Dtsch. Ztschr. Nervenheilkunde 169/446/1953.
- POPE, A.; HESS, H.;
LEWIN, E. Microchemical Pathology of the Cerebral Cortex in Presenile Dementia. Transactions Amer. neurol. Ass. 89/15/1964.
- RABL, R.; WITT, Q.;
MANTZKE, I. Die Beurteilung biochemischer Serum-befunde bei psychisch kranken Menschen. Acta Neuro-vegetativa 29/95/1966.
- REDLICH, E. Über miliare Sklerose der Hirnrinde bei seniler Atrophie. Jb. Psychiat. 17/208/1898.

- REISS, E.;
STAEMMLER, M. Beitrag zur Beteiligung des Stamm-
hirns bei der Alzheimer'schen Krank-
heit. Arch. Psychiat. Neurol. 183/
481/1950.
- ROTH, M. Correlation between Scores of Dement-
tia and Counts of Senile Plaques in
Cerebral Grey Matter of Elderly Sub-
jects. Nature (London) 209/109/1966.
- ROTHSCHILD, D.;
KASANIN, J. Clinipathologic Study of Alzheimer's
Disease. Arch. Neurol. Psychiat.
(Chicago) 36/293/1936.
- RUZICKA, V. Über Protoplasmahystreresis und eine
Methode zur direkten Bestimmung der-
selben / Pflügers Arch. Physiolog.
194/135/1922.
- SCHAFER, K. Über hereditäre spastische Spinal-
paralyse. Ztschr. Nervenheilkunde
73/101/1922.
- SCHIFFER, D. Mucopolysaccharidi nel systems nervoso
di individue senile. Acta neuro-veget.
15/25/1956.
- ders. Plache senili: colorazione con un
nuovo metodo. Riv. Pat. nerv. ment.
77/78/1956
- ders. Plache senili: contributio allo studio
istochimico. Riv. Pat. nerv. ment.
78/571/1957.
- SCHOLZ, W. Studien zur Pathologie der Hirngefäße.
II. Die drusige Entartung der Hirnar-
terien und -capillaren. (Eine Form se-
niler Gefäßerkrankung). Z. Neurol.
162/694/1938.
- ders. Regressive und dystrophische Krank-
heitsprozesse, sogenannte Degenera-
tionsprozesse. In Handb. der spez.
path. Anat. und Hist. HENKE/LUBARSCH/
RÖSSLE XIII/1. Teil, Bandteil A,
S. 28 ff.
- SCHOTTKY, J. Über praesenile Verblödungen. Ztsch.
Neurol. Psychiat. 140/333/1932.
- SCHULTE, W. Zur Frage der hirnorganischen Dauer-
schäden nach schwerer Dystrophie.
Dtsch. Ztschr. Nervenheilkunde 169/
479/1953.
- SEITELBERGER, F.;
JELLINGER, K. Umschriebene Großhirnatrophie bei
Alzheimer'scher Krankheit. Dtsch.
Ztschr. Nervenheilkunde 178/356/1958.
- SIMCHOWITZ, T. Histologische Studien über die senile
Demenz. In NISSL/ALZHEIMER: Hist.
Arb. Großhirnrinde..., Jena 4/287/1910.

- SPATZ, H. Die "systematischen Atrophien". Arch. Psychiat. 108/1/1938.
- STAUFF, J. Kolloidchemie. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960, S. 467 ff.
- SUZUKI, K.;
KATZMANN, R.;
KOREY, S. Chemical Studies on Alzheimer's Disease. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24/211/1965.
- TERRY, R.D. The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. J. Neuropath. Exp. Neurol. 22/629/1963.
- TERRY, R.D.;
GONATAS, N.K.;
NICHOLAS; WEISS, M. Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia. Amer. J. Path. 49/269/1964.
- TERRY, R.D.;
PENA, L. Experimental Production of Neurofibrillary Degeneration. (II) J. Neuropath. Exp. Neurol. 24/200/1965.
- WOODARD, J. Alzheimer's Disease in Late Adult Life. Amer. J. Path. 49/1157/1966.
- ZAWUSKI, G. Zur Erbllichkeit der Alzheimer'schen Krankheit. Arch. Psychiat. Z. ges. Neurol. 201/123/1960.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. F. Stein,
der durch sein förderndes Interesse und seine
Leitung zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Lebenslauf

Am 30.7.1937 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Hans-Joachim Wegener und seiner Ehefrau Hertha Wegener, geb. Neumann, in Huehuetenango (Guatemala) geboren, kam im Jahre 1943 nach Deutschland und besuchte zunächst in Frankfurt/Oder, dann in Leipzig Grund- und Oberschule. Im Jahre 1956 bestand ich in Leipzig das Abitur, ein Jahr später in Westberlin die Ergänzungsprüfung für Ostabiturienten. Vom WS 1957/58 an studierte ich an der Freien Universität Berlin und an der Universität Innsbruck Medizin. Am 7.12.1963 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Freien Universität. Seit dem 1.2.1966 bin ich als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig.

